# TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2016

## REGELGEVING ONTREGELD

APRIL 2016

**Projectcommissie**
Dr. F.W.A. Brom, Voorzitter
Prof. dr. C. Dekker
Prof. dr. J.J.M. Dons
Dr. L. Henneman
Prof. dr. R.C. Hoeben
Prof. dr. G.J. Mulder
Prof. dr. S. Repping
Prof. dr. F.J. van Schooten
Prof. dr. P.H. van Tienderen
Prof. dr. ir. G.H. de Vries

**Schrijfgroep**
R. Mampuys MSc, *COGEM*
Dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, *Gezondheidsraad*
Dr. ir. F. van der Wilk, *COGEM*

**Stuurgroep**
Prof. dr. W.A. van Gool, *Voorzitter Gezondheidsraad*
Prof dr. J.A. Knottnerus, *Voorzitter WRR*
Prof. dr. ing. S. Schaap, *Voorzitter COGEM*

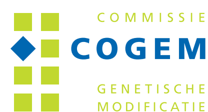
**Colofon**
ISBN: 978-90-809753-3-0

Dit is een gezamenlijke publicatie van de Commissie voor Genetische Modificatie (COGEM ) en de Gezondheidsraad, tot stand gekomen met ondersteuning van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR).

April 2016

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht
Infographics: Fallen Serenity Productions
Druk: Damen Drukkers







# SAMENVATTING

**De wetenschappelijke ontwikkelingen in de biotechnologie hebben in de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. Nieuwe technieken en toepassingen volgen elkaar in snel tempo op, en steeds meer biotechnologische producten bereiken de markt. Biotechnologie raakt bovendien sterk geïntegreerd in andere onderzoeksvelden en sectoren. Ze is *mainstream technology* geworden binnen het scala van de levenswetenschappen. Deze ontwikkelingen bieden nieuwe kansen en mogelijkheden voor onder meer innovatie, economie, voedselproductie en gezondheidszorg. Ze hebben echter ook grote consequenties voor beleid, wet- en regelgeving en ons denken over biotechnologie. Ze roepen ethische vragen en maatschappelijke dilemma's op over onder meer toelaatbaarheid, regelgeving, eigendomsrechten en hoe om te gaan met internationale verschillen en benaderingen.**

Het is onmogelijk om alle ontwikkelingen in de biotechnologie in deze trendanalyse te bespreken. Noodgedwongen beperkt de trendanalyse zich daarom tot een achttal trends die exemplarisch zijn voor de biotechnologie en belangrijke dilemma's en maatschappelijke vragen met zich meebrengen voor politiek en beleid.

De eerste twee trends *Next generation sequencing* en *CRISPR-Cas* zijn drijvende krachten achter de ontwikkelingen binnen de biotechnologie. Ze geven een sterke impuls aan de andere beschreven trends: de ontwikkeling van specifieke geneesmiddelen, hulpmiddelen en therapieën toegesneden op individuen of ziekten (*personalised medicine, gentherapie, 3D bioprinting*), nieuwe technieken in de landbouw (RNAi) en het ingrijpen in het ecosysteem (*genetisch gemodificeerde insecten*). In het verschiet ligt zelfs de mogelijkheid om organismen te ontwerpen en de natuur naar onze hand te zetten (*synthetische biologie*).

## 1. NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS): DE NIEUWE STANDAARD

Sequensen is het bepalen van de basevolgorde in het erfelijke materiaal (DNA of RNA) van micro-organismen, planten, dieren en mensen. De snelheid en omvang waarmee DNA uitgelezen kan worden zijn de afgelopen jaren enorm toegenomen, en de kostprijs is sterk gedaald. Sequencing wordt in de gezondheidszorg inmiddels algemeen gebruikt in de genetische diagnostiek en in toenemende mate ook voor screening. Daarom is het van groot belang om de feitelijke kennis over de genetica en de voordelen en beperkingen bij professionals en publiek te vergroten. De discussie over NGS gaat met name over interpretatie, communicatie, eigendom, gebruik en opslag van de grote hoeveelheden gegevens die NGS technieken opleveren.
De toegenomen mogelijkheden voor *genome sequencing* roepen vragen op over de grenzen tussen het genereren en delen van data ter bevordering van kennisontwikkeling en medische mogelijkheden enerzijds en privacy, intellectueel eigendom en kosten anderzijds. Omdat de inhoud en de impact van de te verkrijgen data niet van tevoren kan worden overzien (zoals nevenbevindingen) voldoet het klassieke *informed consent* niet meer. Bovendien reikt de informatie die verkregen wordt vaak verder dan het individu. Hoe moet bijvoorbeeld worden omgegaan met het recht van (minderjarige) familieleden om hun genetische risicofactoren niet (of juist wel) te weten?
Deze aandachtspunten kunnen aanleiding zijn om de huidige wet- en regelgeving zoals de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen, privacywetgeving en octrooirecht tegen het licht te houden.

## 2. CRISPR-CAS:
## SLEUTELEN AAN ERFELIJKE EIGENSCHAPPEN

CRISPR-Cas9 is een revolutionaire nieuwe techniek om zeer gericht, eenvoudig en goedkoop genen van micro-organismen, dieren, planten en mensen aan te passen. Dit opent de deur naar nieuwe typen van onderzoek, producten en behandelingen.
Met de mogelijkheid om gericht veranderingen in het genoom aan te brengen vervaagt echter ook het onderscheid tussen producten van genetische modificatie, van klassieke mutagenese en 'natuurlijke' producten of organismen. De juridische basis van de EU regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) die gebaseerd is op dit onderscheid, staat daardoor op losse schroeven.
CRISPR-Cas9 sluit aan bij de groeiende lijst van 'nieuwe technieken' waarvan onduidelijk is of de producten onder de EU ggo-regelgeving vallen, en zo ja, of ze mogelijk uitgezonderd moeten worden. Uitsluitsel van de Europese Commissie over deze technieken laat al enkele jaren op zich wachten. De snelheid waarmee CRISPR-Cas9 zich in het wetenschappelijke veld heeft verspreid, de breedte van het gebied waarbinnen deze techniek wordt toegepast - niet alleen de agrosector maar ook de medische sector - en de grote mogelijkheden en economische belangen die gemoeid zijn met deze technologie maakt besluitvorming zeer urgent.
De nieuwe mogelijkheden die CRISPR-Cas biedt, roepen bovendien ethische vragen op over de toelaatbaarheid van bepaalde toepassingen waaronder kiembaanmodificatie, het genetisch modificeren van apen zodat ze als ziektemodel voor de mens kunnen dienen, en ingrijpen in het ecosysteem door een soort bewust (nagenoeg) uit te roeien. Ook over deze ethische vragen is een besluit van politiek en beleid dringend noodzakelijk.

## 3. PERSONALISED MEDICINE:
## PREVENTIE, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING OP MAAT

*Personalised medicine* betreft het inzetten van (preventieve) behandelingen die zijn afgestemd op de (genetische) opmaak, leefstijl en omgeving van de individuele patiënt of een specifieke groep patiënten. *Next generation sequencing* heeft de mogelijkheden van en de discussie over *personalised medicine* een nieuwe impuls gegeven. Hoge verwachten zijn er onder andere rond de toepassingen van kankerbehandelingen op basis van genetische kenmerken van tumoren. Hoewel *personalised medicine* duidelijke voordelen biedt, zoals een behandeling op maat met betere resultaten en minder bijwerkingen, stelt het de huidige gezondheidszorgsystemen in Nederland en daarbuiten op de proef, met vragen als: Hoe kan optimaal gebruik gemaakt worden van de mogelijkheden van *personalised medicine* zonder concessies te hoeven doen aan zorgvuldig onderzoek naar effectiviteit en veiligheid (kleinere patiëntengroepen) of de privacy van mensen te schaden? Hoe kan de zorg betaalbaar gehouden worden met het toenemen van het aantal 'persoonlijke' geneesmiddelen die vanwege hun kleine toepassingsgebied duur zullen zijn? Door verschillende instanties wordt onderzocht of wijzigingen van toelatingsprocedures en het aanpassen van de aanpak van klassieke klinische studies een oplossing kunnen bieden voor een sterkere individuele benadering in de gezondheidszorg.

## 4. GENTHERAPIE:
## BELOFTE WORDT INGELOST

Bij gentherapie wordt erfelijk materiaal (DNA of RNA) in lichaamscellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen. De afgelopen jaren is het aantal klinische studies toegenomen, zijn veelbelovende resultaten geboekt in klinische studies bij onder meer kanker, immuun- en bloedziekten en zijn de eerste gentherapieproducten op de markt gebracht. De aard van en de risico's verbonden aan gentherapeutica lopen sterk uiteen. Sommige nieuwe methodieken en technologieën, waaronder het gebruik

van replicerende virussen om tumoren te bestrijden, brengen risico's met zich mee die om extra maatregelen vragen, terwijl andere typen gentherapie weinig tot geen risico vormen. Onder de huidige regelgeving moeten alle gentherapiebehandelingen dezelfde vergunningprocedures en veiligheidsbeoordeling ondergaan. Een verkorting van de vergunningprocedures voor gentherapiebehandelingen die geen risico's voor derden en het milieu met zich meebrengen, kan een belangrijke impuls zijn om de innovatie in Nederland te ondersteunen en het potentieel dat gentherapie biedt te benutten. Verder speelt bij gentherapie dezelfde problematiek als bij *personalised medicine* van kleine aantallen patiënten en betaalbaarheid van de gezondheidszorg.

## 5. NIEUWE TECHNIEKEN: GENEN TOT ZWIJGEN BRENGEN MET RNA

Terwijl over de juridische status van diverse nieuwe technieken in de plantenveredeling al vele jaren in de EU wordt overlegd zonder dat er een besluit wordt genomen, worden doorlopend nieuwe technieken ontwikkeld. Eén van die ontwikkelingen is het gebruik van RNAi-technologie. RNA *interference* (RNAi) is een proces in de cel om de expressie van genen te reguleren of virussen te bestrijden. RNAi maakt het mogelijk om de expressie van genen te blokkeren zonder het DNA te veranderen. RNAi is uitgegroeid tot een belangrijk onderzoeksinstrument om de functie van genen te bestuderen en heeft inmiddels ook praktische toepassingen zowel voor de ontwikkeling van geneesmiddelen als in de landbouw.
Het eerste insectenresistente genetische gemodificeerde (gg-) gewas gebaseerd op RNAi technologie is inmiddels op de markt. RNAi-technologie kan ook bij conventionele gewassen worden gebruikt in de vorm van RNA-sprays om plagen te bestrijden of eigenschappen van planten te beïnvloeden. Resistentie tegen herbiciden in onkruiden kan doorbroken worden door toevoeging van RNAi moleculen aan het herbicide. De toepassing van RNAi in de vorm van sprays of toevoeging aan herbiciden lijkt niet onder de ggo-regelgeving te vallen. Het is mogelijk dat extra genetisch materiaal (zoals RNA) op (voedsel)producten achterblijft dat geassocieerd wordt met genetische modificatie. Ook als de aanwezigheid van dit materiaal geen risico vormt voor mens of milieu, kan dit een maatschappelijke discussie teweegbrengen vanuit het oogpunt van keuzevrijheid.

## 6. GENETISCH GEMODIFICEERDE INSECTEN: INGRIJPEN IN HET ECOSYSTEEM

Bedrijven en wetenschappers onderzoeken of gg-insecten ingezet kunnen worden om infectieziekten terug te dringen of plagen in de landbouw te beteugelen. In verschillende landen van de wereld zijn al veldproeven uitgevoerd. Deze ontwikkelingen bieden kansen voor de volksgezondheid en kansen om het gebruik van insecticiden terug te dringen, maar stuiten ook op bezwaren van tegenstanders op het gebied van veiligheid, mogelijke effecten op ecosysteem en biodiversiteit, of economische schade.
De afgelopen jaren heeft een aantal infectieziekten zich sterk uitgebreid en verspreid naar andere landen en regionen. Veel van deze virussen worden door insecten overgedragen, zoals Zika, Chikungunya en dengue (knokkelkoorts). Veldproeven met gg-muggen om dengue te bestrijden zijn in het buitenland al uitgevoerd en naar verwachting zullen dergelijke veldexperimenten ook gaan plaatsvinden op de Nederlandse Antillen (St Eustatius en Saba). De situatie rond de regelgeving en vergunningen voor dergelijke experimenten in het Caribisch deel van het Koninkrijk der Nederlanden is onduidelijk. Het Nederlandse Besluit genetisch gemodificeerde organismen is niet van toepassing op de BES eilanden[a] en in de Wet VROM BES is niets opgenomen over ggo's. De toepassing van gg-insecten bij de bestrijding van infec-

a De Nederlandse eilanden Bonaire, St. Eustatius en Saba in de Caribische zee.

tieziekten vraagt van de Nederlandse overheid de waarborging van een zorgvuldige risicobeoordeling, goed risicomanagement en het vormgeven van de betrokkenheid van stakeholders en burgers.

## 7. 3D BIOPRINTING:
## LICHAAMSONDERDELEN OP MAAT

3D bioprinting is een multidisciplinair vakgebied waarbij techniek, biologie, chemie en wiskunde worden toegepast om een of meerdere soorten levend weefsel, structuren of biomedische implantaten te genereren met behulp van 3D printtechnologieën. De toepassingen van 3D printing in de medische sector lagen voorheen vooral bij het construeren van op maat gemaakte implantaten en modellen, maar verschuiven naar implantaten bedekt met levende cellen en biocompatibele implantaten die levende cellen bevatten. Zo wordt gewerkt aan het printen van zachte weefsels (huid, kraakbeen) en botweefsel voor reconstructieve ingrepen. 3D bioprinting wordt tot nu toe vooral gebruikt in onderzoek en preklinische testen, bijvoorbeeld voor het maken van ziektemodellen en het testen van geneesmiddelen of cosmetica. Vooral Europese bedrijven zijn hierin geïnteresseerd omdat dierproeven voor cosmeticadoeleinden niet meer zijn toegestaan.
Het vakgebied staat nog in de kinderschoenen en kent grote technische uitdagingen. In Nederland is een speciale faciliteit gebouwd en een gespecialiseerde opleiding opgezet. 3D bioprinting zal in de toekomst vragen voor het voetlicht brengen over regelgeving, eigenaarschap en aansprakelijkheid. Zijn de producten die hieruit voortkomen geneesmiddelen of implantaten? Hoe en onder welke regelgeving vindt de veiligheidsbeoordeling plaats? Waar ligt de aansprakelijkheid? Van wie zijn de producten die gemaakt worden wanneer donorcellen of lichaamseigen cellen worden gebruikt? Daarnaast spelen ethische en maatschappelijke vragen over toegankelijkheid van deze technologie en de betekenis voor onze visie op het menselijk lichaam.

## 8. SYNTHETISCHE BIOLOGIE:
## VAN KLEDING TOT VACCINS

Synthetische biologie is een verzamelterm voor het (her)ontwerpen en bouwen van nieuwe biologische moleculen, celonderdelen en systemen, met als doel het inbouwen van niet-natuurlijke systemen in natuurlijke systemen voor nuttige toepassingen. De toepassingen van synthetische biologie richten zich bijvoorbeeld op de productie van (industriële) grondstoffen en fijnchemicaliën, de ontwikkeling van systemen voor medicijnafgifte of het synthetiseren van vaccins. Het is een multidisciplinair werkveld dat zich enerzijds richt op het genetisch veranderen van bestaande cellen of organismen (de zogeheten '*top-down*' benadering) en anderzijds op het ontwerpen en bouwen van nieuwe cellen (de '*bottom-up*' benadering).
Onder de term 'synthetische biologie' valt een groot aantal sterk uiteenlopende toepassingen en technieken en een sluitende definitie is dan ook niet goed te geven. De huidige toepassingen kunnen beschouwd worden als een vorm van genetische modificatie, maar in de toekomst zal dit veranderen. Gezien de toepassingsbreedte en de snelheid van de ontwikkelingen is het opzetten van regelgeving en beleid specifiek voor synthetische biologie zowel ongewenst als onbegonnen werk. Het is van belang dat flexibel ingespeeld kan worden op nieuwe ontwikkelingen. Dit vraagt om een andere manier van *governance* waarbij niet direct regelgeving wordt geformuleerd, maar waarbij per toepassing gekeken wordt of regulering noodzakelijk is en welke bestaande kaders van bruikbaar zijn. (Inter)nationale samenwerking en uitwisseling van kennis tussen stakeholders is van belang om recht te doen aan de potentie van de technologie en tegelijkertijd constructief om te gaan met vraagstukken op het gebied van bioveiligheid, biosecurity, intellectueel eigendom, duurzaamheid en maatschappelijke acceptatie.

## Aandachtspunten voor politiek en beleid

Uit de trends blijkt dat biotechnologie kansen biedt en van groot economisch belang is voor Nederland. De toegenomen technische mogelijkheden brengen echter ook vragen en dilemma's met zich mee. Een aantal van deze vraagstukken speelt bij elke trend en wint aan urgentie door de opmars en integratie van biotechnologie in allerlei toepassingsvelden:

**Ethische vraagstukken:** Nieuwe biotechnologische mogelijkheden als *personalised medicine*, gentherapie en *next generation sequencing* in diagnostiek en screening roepen ethische vragen op over onder meer privacy, eigendom, zelfbeschikkingsrecht, autonomie en vragen over maatschappelijke kosten versus individuele voordelen, en de grens tussen het genezen of behandelen van ziektes en *enhancement*, veranderingen zonder een directe medische reden. Het meest in het oog springende onderwerp is kiembaan(genoom)modificatie. De klinische toepassing hiervan is vrijwel overal ter wereld op dit moment verboden, maar nu het technisch mogelijk lijkt te worden om zo bij erfelijke ziekten te voorkomen dat ze worden doorgegeven aan nakomelingen, zal dit verbod ter discussie komen te staan. Dit maakt een discussie over de wenselijkheid, ethische toelaatbaarheid en mogelijke toepassingsgebieden noodzakelijk. Het vaststellen van ethische kaders en het afwegen van de waarden en belangen van de diverse stakeholders is primair een politieke zaak.

**Waarborging publieke kennispositie:** De overheid staat voor de uitdaging om de kansen die de nieuwe technologieën bieden te verzilveren en tegelijkertijd de veiligheid te waarborgen en ethische en maatschappelijke aspecten in het oog te houden. De onafhankelijke publieke kennisopbouw staat echter onder druk mede door toenemende publiek-private samenwerking. Het is van belang te beschikken over eigen expertise en wetenschappelijke kennis en gegevens uit andere bronnen dan enkel het (internationale) bedrijfsleven. Alleen dan kan de overheid een volwaardige gesprekspartner zijn die een constructieve rol kan spelen bij het opstellen van bijvoorbeeld veiligheidseisen en testmethoden.

**Intellectueel eigendom:** De toegenomen snelheid waarmee grote hoeveelheden data over biologisch materiaal, DNA en cellulaire mechanismen beschikbaar komen, zet de discussie over intellectueel eigendom op scherp. De opmars van het octrooirecht in de plantenveredeling ten koste van het kwekersrecht valt samen en is verbonden met de intrede van de biotechnologie in deze sector. Door het verzamelen en analyseren van genetische data en materiaal van patiënten is er beter inzicht in het ontstaan en verloop van zieken en worden nieuwe, meer gerichte diagnostiek en behandelingen ontwikkeld. Hierdoor ontstaan ook vragen over het waarborgen van privacy van patiënten en eventuele familieleden en over waar het eigendomsrecht berust van de gegevens of de biologische materialen. Dit kan bijvoorbeeld de bereidheid om mee te werken aan biobanken onder druk zetten.

**Wet- en regelgeving:** De EU ggo-wetgeving is gebaseerd op het onderscheid tussen genetische modificatie en niet-genetische modificatie, zogenaamde conventionele technieken of toepassingen.
Genetische modificatie en haar producten vallen onder uitvoerige wet- en regelgeving en veiligheidsbeoordelingen, terwijl de producten van conventionele en andere biotechnologische of vrijgestelde technieken niet onder deze regelgeving vallen. Gezien de hoge kosten die gemoeid zijn met het veiligheidsonderzoek, heeft het grote gevolgen of een toepassing onder de ggo-regelgeving valt. De hoge kosten kunnen alleen door grote bedrijven worden gedragen en het vermijden van de ggo-regelgeving is daardoor een '*driver*' voor innovatie geworden.
Het wetenschappelijk onderscheid tussen genetische modificatie en andere biotechnologische technieken is echter meer en meer aan het vervagen en de verschillende producten zijn vaak niet of nauwelijks van elkaar of van 'natuurlijke' producten te onderscheiden. Dit zet de juridische basis van de EU ggo-regelgeving onder druk en maakt de tot nu toe gekozen benadering waarbij per techniek beoordeeld zal worden of de producten onder de ggo-regelgeving vallen, inadequaat. Herziening van de EU-regelgeving is noodzakelijk zodat duidelijk-

heid ontstaat voor burgers, consumenten en bedrijven. Het lijkt onvermijdelijk dat hierbij de nadruk meer zal moeten liggen op een integrale benadering, meer gericht op de gevolgen van introductie van een product dan op de gebruikte technieken om het product te creëren. Daarnaast is de focus van de huidige ggo-regelgeving op alleen het veiligheidsaspect niet behulpzaam voor het beslechten van het debat over genetische modificatie, omdat de behoefte aan een nut-nadeel afweging genegeerd wordt. Een afweging waarbij de risico's van biotechnologische toepassingen worden afgewogen tegen het nut of de voordelen sluit beter aan bij de wensen van patiënt en consument en bij het streven naar een integraal afwegingskader voor veiligheid van diverse toepassingen en technologieën.

**De internationale context:** De mogelijke consequenties van (bio)technologische ontwikkelingen voor de Nederlandse regelgeving, beleid of samenleving, moeten in hun internationale context beschouwd worden. Veel zaken kunnen op nationaal niveau gereguleerd worden, maar altijd zal rekening gehouden moeten worden met de internationale context. Bedrijven kunnen vanwege voor hen ongunstige regelgeving besluiten om *Research & Development* (R&D) te verplaatsen naar het buitenland, internationale verschillen in de juridische definitie van een ggo zijn van belang bij het afsluiten van handelsverdragen zoals *The Transatlantic Trade and Investment Partnership* (TTIP) of bij import en etikettering van ggo's, en patiënten kunnen voor behandelingen uitwijken naar het buitenland. De internationale context is onvermijdelijk, maar tegelijkertijd niet noodzakelijk leidend voor Nederland. Op nationaal niveau moet worden nagedacht over welke koers politiek en beleid willen varen, omdat het niet maken van keuzes betekent dat de internationale context bepalend wordt.
De politiek zal dus heldere keuzes moeten maken over hoe om te gaan met de ethische aspecten, met de publieke kennispositie van Nederland, met intellectueel eigendom en met de fundamentele principes onder de wet- en regelgeving.

# INHOUDSOPGAVE

# GLOSSARIUM

**3D bioprinting**
3D bioprinting is een multidisciplinair veld waarbij techniek, biologie, chemie en wiskunde worden toegepast om één of meerdere soorten levende structuren of biomedische implantaten te genereren met behulp van computergestuurde 3D printtechnologie.

**Big data**
Grote hoeveelheden gegevens (data) met een hoge graad van complexiteit en/of diversiteit die met hoge snelheid worden verzameld.

**Biotechnologie**
Biotechnologie is de toepassing van wetenschap en technologie op levende organismen of delen daarvan, op producten en op modellen van levende organismen, met als doel om levende of niet-levende materialen te veranderen voor de productie van kennis, goederen en diensten – aangevuld met lijst technieken (bron: OECD).

**Chromosomen**
Structuren van DNA; dragers van het genetisch materiaal.

**Complexe aandoeningen**
Aandoeningen met een complexe etiologie of multifactoriële aandoeningen; aandoeningen waarbij de oorzaak ligt in een combinatie van genetische en omgevingsfactoren (voeding, blootstelling in milieu etc.).

**CRISPR-Cas**
CRISPR-Cas9 is een systeem voor gerichte genoommodificatie (zie beneden) Het is met dit systeem onder meer mogelijk om in het genoom van een organisme gericht kleine veranderingen (puntmutaties) aan te brengen, (delen van) genen te verwijderen, of nieuwe genen of DNA-fragmenten op specifieke plekken in het erfelijke materiaal te introduceren.

***Enabling technology***
Een *enabling technology* is een technologie die andere technologieën faciliteert of ondersteunt.

***Enhancement***
Verbetering van de mens zonder strikte medische noodzaak.

**Epigenetica**
De studie waarbij gekeken wordt naar overerfbare veranderingen in genfunctie zonder dat veranderingen in de DNA sequentie optreden.

**Exoom**
Alle coderende sequenties (exonen; (delen van) genen e.d.) op het genoom, bij de mens is dit ongeveer 1% van het genoom.

**Farmacogenetica**
Farmacogenetica onderzoekt de genetisch bepaalde afbraaksnelheid van geneesmiddelen en het optreden van bijwerkingen in het lichaam in relatie tot hun therapeutische effect om zo de dosering beter te kunnen afstellen op de individuele patiënt.

**Fenotype**
De uiterlijke eigenschappen van een organisme; resultaat van genotype en de invloed van omgevingsfactoren.

**Genotype**
De genetische opmaak van een organisme; zijn DNA code.

**Genoommodificatie**
Het gericht aanbrengen van veranderingen in het DNA van dieren, planten of micro-organismen.

**Gentherapie**
Bij gentherapie (somatische genoommodificatie) wordt erfelijk materiaal (DNA of RNA) in de cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen (anders dan het aanpassen van het bestaande DNA middels genoommodificatie).

**ggo**
Genetisch gemodificeerd organisme.

**Habitat**
Leefomgeving van planten, dieren, micro-organismen.

***Informed consent***
Weloverwogen instemming. Verklaring van vrijwillige toestemming voor het uitvoeren van een handeling, bijv. uitgebreide diagnostiek of een operatie of deelname aan een wetenschappelijk onderzoek, nadat men over de risico's ervan is geïnformeerd.

**Kiembaan(genoom)modificatie**
Het modificeren (veranderen) van genen in geslachtscellen of bevruchte eicellen door genoommodificatie, waardoor alle cellen van het embryo de modificatie dragen en waardoor deze modificatie kan worden doorgegeven aan volgende generaties.

***Marker assisted breeding* of merker-gestuurde veredeling**
Techniek in de plantenveredeling waarbij gebruik wordt gemaakt van bekende stukjes DNA (merker sequenties) waarvan bekend is dat ze in de buurt liggen van een gewenste op het genoom gecodeerde genetische eigenschap van de plant. Hierdoor kan in het laboratorium bij jonge plantjes geselecteerd worden op de merker sequentie en dus automatisch op de gewenste eigenschap, voordat deze tot uiting komt.

**Microbioom**
Op en in elk organisme en in elke habitat aanwezige complexe gemeenschap van micro-organismen (bacteriën, schimmels, algen, virussen etc.).

**Mitochondriën**
Organellen (structuren in de cel) met eigen DNA die zorgen voor de energievoorziening van de cel.

**Nevenbevindingen**
Variaties of afwijkingen die bij diagnostisch onderzoek of screening worden gevonden maar waar de onderzoeker niet primair naar op zoek was.

**Niet invasief prenataal testen (NIPT)**
Testmethode waarbij foetaal (placentair) DNA in het bloed van de moeder met sequencing technieken wordt onderzocht op genetische afwijkingen. Bij een afwijkende uitslag is, om zekerheid te krijgen, alsnog een vruchtwaterpunctie of vlokkentest nodig.

***Personalised* of *precision medicine***
*Personalised* of *precision medicine* is een benadering voor behandeling en preventie van ziekte die rekening houdt met individuele variatie in genen, omgevingsfactoren en leefstijl.

**RNAi**
RNA *interference* (RNAi) is een natuurlijk proces in de cel om de expressie van genen te reguleren of virussen te bestrijden. Het systeem berust erop dat het zogenaamde mRNA dat van de genen wordt overgeschreven, afgebroken wordt waardoor eiwitten niet gevormd kunnen worden.

**Sequencing**
Sequencing is het bepalen van de volgorde van de basen (letters A C T (of U) G die staan voor adenine, cytosine, thymine (of uracil) en guanine) van respectievelijk het DNA of RNA, dat de drager is van de erfelijke informatie van een organisme.

**Synthetische biologie**
Het (her)ontwerp en bouwen van nieuwe biologische moleculen, celonderdelen en celsystemen in het lab, met als doel incorporatie van niet-natuurlijke systemen in natuurlijke systemen voor nuttige toepassingen. Synthetische biologie kan worden uitgesplitst in vijf subvelden: synthetische genomen, minimaal-genoom cellen, synthetische cellen, (moleculaire) xenobiologie en metabole herprogrammering.

**Theranostics**
Combinatie van diagnostiek en therapie in één concept of product.

**X-omics**
Met X-omics worden verschillende onderzoeksvelden in de celbiologie aangeduid; *genomics* brengt alle DNA in kaart, *transcriptomics* de expressie van genen in het RNA, *proteomics* alle eiwitten, en *metabolomics* alle stofwisselingsproducten.

# 1 INLEIDING

## Trendanalyse biotechnologie 2016

De staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (IenM) heeft de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad verzocht een trendmatige analyse van de ontwikkelingen in de biotechnologie op te stellen ten behoeve van politiek en beleid. Daarnaast is de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) gevraagd om aan deze trendanalyse mee te werken (*zie Bijlage 1*).

De trendanalyse biotechnologie wordt naar aanleiding van een verzoek van de Tweede Kamer periodiek opgesteld, met als opdracht het schetsen van de nieuwe ontwikkelingen in het werkveld van de biotechnologie en de mogelijke consequenties voor het beleid en de regelgeving. Deze opdracht indachtig, geeft de trendanalyse geen advies over hoe om gegaan moet worden met de gesignaleerde trends, maar beperkt hij zich tot het identificeren en beschrijven van belangrijke knelpunten.

Dit is de vierde trendanalyse biotechnologie. De eerste trendanalyse biotechnologie is verschenen in 2004, gevolgd door trendanalyses in 2007 en 2009. Bij het verschijnen van de trendanalyse in 2009 merkten de samenstellers op dat de verschijningsperiode van twee jaar te kort was, omdat het ontwikkelingstraject van een wetenschappelijke vinding tot een (commercieel) product langere tijd vraagt. Bij de bespreking in de Tweede Kamer van de trendanalyse 2009 is daarom besloten om de frequentie van verschijning terug te brengen, waarbij als verschijningsdatum 2015 of later werd genoemd.[1]

Het is onmogelijk om in deze trendanalyse alle ontwikkelingen in de biotechnologie te bespreken. Biotechnologie is uitgegroeid tot een zeer divers werkveld met vertakkingen in tal van andere sectoren. Er spelen zich binnen de biotechnologie talloze ontwikkelingen af die kansen met zich meebrengen om maatschappelijke problemen aan te pakken en die de aandacht van beleid en politiek verdienen. Noodgedwongen beperkt de trendanalyse zich tot een aantal trends die exemplarisch zijn voor de biotechnologie en die belangrijke dilemma's en maatschappelijke vragen met zich meebrengen voor politiek en beleid (*zie Bijlage 2*).

Niet alle trends en daarmee samenhangende vragen in deze trendanalyse zijn 'nieuw' (*zie Bijlage 3*). Maar de biotechnologie in het algemeen, en genetische modificatie als een van de centrale elementen binnen de biotechnologie in het bijzonder, lijken zich in een nieuwe fase te bevinden. De gekozen benadering van de afgelopen veertig jaar, dat genetische modificatie en biotechnologie goed te onderscheiden entiteiten zijn waarvoor specifiek beleid en regelgeving noodzakelijk is, is door de technologische ontwikkelingen achterhaald en niet langer houdbaar.
In de afgelopen jaren bevinden de wetenschappelijke en technologische mogelijkheden binnen de biotechnologie zich in een stroomversnelling. Om de kansen die dit met zich meebrengt te verzilveren, moeten ook de hiermee verbonden vragen en dilemma's tijdig en op een adequate wijze worden aangepakt door politiek en beleid. De samenstellers van deze trendanalyse hopen dat ze met het opstellen van dit document hieraan een bijdrage leveren.

## Definitie biotechnologie

De trendanalyse richt zich op de trends en ontwikkelingen in de moderne biotechnologie. Biotechnologie omvat een brede waaier aan activiteiten, toepassingen en producten. Een sluitende definitie geven van wat precies onder (moderne) biotechnologie verstaan moet worden, is niet eenvoudig. Er zijn verschillende definities van biotechnologie in gebruik. De

meest gangbare definitie is die van de *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD).[2] Deze bestaat uit twee delen: een lijst van technieken (*list-based definition*; zie kader OECD), en een omschrijving:

**"Biotechnologie is de toepassing van wetenschap en technologie op levende organismen of delen daarvan, op producten en op modellen van levende organismen, met als doel om levende of niet-levende materialen te veranderen voor de productie van kennis, goederen en diensten"**

Deze omschrijving omvat ook de klassieke biotechnologie (bier brouwen, kaas maken, etc.). De omschrijving moet daarom altijd in samenhang met de lijst met technieken die onderverdeeld is in 7 categorieën (zie kader OECD-definitie biotechnologie), worden gehanteerd. In deze trendanalyse wordt de OECD-definitie gehanteerd, m*et al*s aanvulling dat de opkomst van de moleculaire biologie in de jaren zeventig van de vorige eeuw als startpunt van de moderne biotechnologie genomen wordt.

**OECD-definitie biotechnologie**

The OECD developed both a single definition and a list-based definition of biotechnology. The single definition is deliberately broad: "The application of science and technology to living organisms, as well as parts, products and models thereof, to alter living or non-living materials for the production of knowledge, goods and services." This definition covers all modern biotechnology but also many traditional or borderline activities. For this reason, the single definition should always be accompanied by the list-based definition.

The (indicative, not exhaustive) list-based definition, which serves as an interpretative guideline to the single definition includes seven categories:

1. DNA/RNA: Genomics, pharmacogenomics, gene probes, genetic engineering, DNA/RNA sequencing/synthesis/amplification, gene expression profiling, and use of antisense technology;
2. Proteins and other molecules: Sequencing/synthesis/engineering of proteins and peptides (including large molecule hormones); improved delivery methods for large molecule drugs; proteomics, protein isolation and purification, signalling, identification of cell receptors;
3. Cell and tissue culture and engineering: Cell/tissue culture, *tissue engineering* (including tissue scaffolds and biomedical engineering), cellular fusion, vaccine/immune stimulants, embryo manipulation;
4. Process biotechnology techniques: Fermentation using bioreactors, bioprocessing, bioleaching, biopulping, biobleaching, biodesulphurisation, bioremediation, biofiltration and phytoremediation;
5. Gene and RNA vectors: Gene therapy, viral vectors;
6. Bioinformatics: Construction of databases on genomes, protein sequences; modelling complex biological processes, including systems biology; and
7. Nanobiotechnology: Applies the tools and processes of nano/microfabrication to build devices for studying biosystems and applications in drug delivery, diagnostics, etc.

# 2 BIOTECHNOLOGIE ALS INSTRUMENT

## 2.1 BIOTECHNOLOGIE INTEGREERT

Biotechnologie raakt steeds meer geïntegreerd in andere onderzoeksvelden en toepassingen. Ze is een essentieel hulpmiddel -of *enabling technology*[b] - geworden binnen het gehele scala van de levenswetenschappen. Biotechnologie wordt daardoor minder zichtbaar als aparte sector. Dit blijkt onder meer uit een analyse van de economische positie van de Nederlandse biotechnologiesector die de COGEM ter ondersteuning van de trendanalyse heeft laten uitvoeren(zie kader Economisch belang biotechnologie).[3] In vergelijking met eenzelfde analyse[4] uitgevoerd voor de trendanalyse 2007 bleek het anno 2015 aanzienlijk lastiger om gegevens specifiek over biotechnologie te verkrijgen. Instanties, zoals de OECD, houden dit soort gegevens niet meer bij, omdat geen onderscheid gemaakt kan worden tussen de verschillende activiteiten van bedrijven. Ook bij de toekenning van onderzoeksgelden worden dit soort onderscheid niet meer gemaakt en bijgehouden.[5]

Een voorbeeld van voortschrijdende integratie van biotechnologie met andere wetenschapsvelden is 3D bioprinting, waarbij techniek, biologie, chemie en wiskunde worden toegepast om weefsels of andere 3D structuren te maken uit een of meerdere typen cellen en andere biomaterialen (bijv. kraakbeen) met behulp van 3D print technologieën (*zie § 3.7 3D bioprinting*). *Genomics*onderzoek is een van de drijvende krachten achter de integratie van biotechnologie. Dit onderzoek levert de inzichten in de functie van genen, de processen in de cel en de interacties met andere organismen zoals ziekteverwekkers, waardoor het mogelijk wordt om het ontstaan van (plant-, dier- en humane) ziekten te begrijpen en therapieën te ontwikkelen, bio-chemicaliën te produceren of landbouwgewassen aan te passen op behoeften van producenten en consumenten.

Biotechnologie als *enabling technology* draagt bij aan het ontwikkelen van oplossingen voor verschillende maatschappelijke uitdagingen waarvoor Nederland en de wereld staan, zoals volksgezondheid, voedselzekerheid- en kwaliteit, milieu, klimaat, duurzaamheid en economie. Tegelijkertijd levert de integratie van biotechnologie met andere technologieën nieuwe uitdagingen en vraagstukken op voor politiek en beleid. In dit hoofdstuk wordt hierop ingegaan door in grote lijnen te kijken naar drie traditionele toepassingsgebieden van de biotechnologie: gezondheid, landbouw en industrie (*biobased economy*).

**Economisch belang biotechnologie**

De biotechnologiesector is van groot belang voor de Nederlandse economie.[3] Er zijn ca. 600 biotechnologiebedrijven in Nederland die goed waren voor bijna 35 duizend banen in 2013. De productiewaarde van de Nederlandse biotechnologie wordt geschat op € 13,8 miljard met een toegevoegde waarde van € 4,6 miljard. De Nederlandse biotechnologiesector kent veel kleine *startup* bedrijven met minder dan 10 werknemers. Veel van deze bedrijfjes kennen lange aanloopperiodes en het lukt slechts weinigen door te groeien. Echter in 2015 zijn er een aantal overnames geweest van Nederlandse bedrijfjes door Amerikaanse farmaciebedrijven die mogelijk wijzen op een omslag. Een bedreiging voor de Nederlandse economie is dat mede onder invloed van fusies en overnames en de opkomst van snelgroeiende economieën buiten Europa, bedrijven deels hun R&D activiteiten verplaatsen.[6]

b Een *enabling technology* is een technologie die andere technologieën faciliteert of ondersteunt.

## 2.2 BIOTECHNOLOGIE EN MAATSCHAPPELIJKE UITDAGINGEN

### 2.2.1 Gezondheid

De rol van de biotechnologie in de gezondheidszorg groeit en biotechnologie levert een belangrijke bijdrage in de verschillende stadia van diagnose naar therapie. Het *genomics*onderzoek is essentieel geworden voor het begrijpen van het ontstaan en verloop van ziekten, maar roept – ondanks brede steun in de bevolking voor medische biotechnologie (zie kader Eurobarometer (2010): brede steun voor medische biotechnologie in de EU) - tegelijkertijd vragen op over hoe om te gaan met deze informatie (*zie § 3.1 Next generation sequencing*). Daarnaast wordt een diversiteit aan biotechnologische toepassingen ingezet voor het ontwikkelen van preventie- en behandelmethoden, waaronder geneesmiddelen. Sommige ziekten zijn nagenoeg geheel aan erfelijke factoren toe te wijzen, terwijl bij andere ziekten, zoals astma, obesitas of psychiatrische aandoeningen, veelal sprake is van een wisselwerking tussen omgevingsfactoren en genetische factoren. Met genetisch onderzoek en sequentie- en associatiestudies worden de genetische factoren in kaart gebracht, wordt meer inzicht verkregen in het ontstaan van ziekten en kunnen nieuwe therapieën ontwikkeld worden. Bij infectieziekten ligt de focus van onderzoek op de genetische opmaak van de ziekteverwekker. Het begrijpen, diagnosticeren en het ontwikkelen van methodes om ziekten te kunnen voorkómen of genezen blijft lastig en het duurt vaak vele jaren voordat nieuwe therapieën beschikbaar komen. Voor een breder publiek zijn biomedische toepassingen van biotechnologie pas van betekenis op het moment dat ze kunnen worden toegepast bij de patiënt.

**Eurobarometer (2010): brede steun voor medische biotechnologie in de EU**

In opdracht van de Europese Commissie wordt regelmatig de publieke perceptie over biotechnologie en *life sciences* in de EU onderzocht. Het laatste onderzoek stamt uit 2010.[7]
Een meerderheid van de Europeanen bleek optimistisch te zijn over biotechnologie en was van mening dat biotechnologie een positieve bijdrage zal leveren aan onze manier van leven in de komende 20 jaar. Europeanen staan vooral positief tegenover medische toepassingen zoals stamcelonderzoek (met embryo's), gentherapie en xenotransplantatie. Opvallend is dat ook onderzoek voor niet-therapeutische doeleinden zoals *enhancement* van de mens door de meerderheid van de respondenten goedgekeurd werd.
De ruime meerderheid van de Nederlandse bevolking staat positief tegenover genetische testen en andere medische toepassingen.[8,9] Ook biobanken kunnen op steun rekenen in Nederland en Europa. Wel bleek dat rond 2010 de meerderheid van de mensen niet op de hoogte was van de opslag en gebruik van lichaamsmateriaal.[10] Hoewel de meeste mensen akkoord gingen met deelname aan biobanken, wensten ze wel informatie en zeggenschap over waarvoor hun materiaal gebruikt zou worden. Gebruik voor onderzoek naar cosmetica werd afgewezen en ook commercieel gebruik lag gevoelig.
De steun voor de medische biotechnologie is niet onvoorwaardelijk, maar gekoppeld aan de noodzaak van adequaat toezicht en controle door de overheid. Ook bleek er een behoefte aan regelgeving die het algemeen belang dient en waarbij de voordelen, veiligheid en duurzaamheid tegen elkaar afgewogen worden.[11] Bovendien willen Europeanen één stem in de afweging, indien maatschappelijke waarden in het geding zijn.

In deze paragraaf worden mogelijkheden die biotechnologie biedt voor een aantal belangrijke volksgezondheidsproblemen toegelicht.

**Erfelijke ziekten**

Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van diverse ziekten en aandoeningen. Er zijn naar schatting ongeveer 7.000 erfelijke ziekten die worden veroorzaakt door een mutatie in één gen, waarbij de wijze van overerving kan verschillen (bijvoorbeeld via

gewone chromosomen, geslachtschromosomen of via mitochondriën[c]).[12] Hoewel het over het algemeen (zeer) zeldzame aandoeningen betreft, treffen ze in totaal wereldwijd miljoenen mensen. De ernst van de symptomen verschilt, alsmede de mogelijkheden voor preventie en behandeling van patiënten en eventueel familieleden. Bij sommige ziekten kan een goede kwaliteit van leven gehandhaafd worden, terwijl andere aandoeningen leiden tot ernstige symptomen en vroegtijdig overlijden van de patiënt. Wereldwijd zijn iets meer dan 400 geneesmiddelen gericht op erfelijke ziekten voorhanden, maar voor het merendeel van de ziekten bestaat nog geen behandeling.[12] Het geringe aantal patiënten was lange tijd een belangrijke hindernis bij het achterhalen van de oorzaak, maar inmiddels is voor ongeveer de helft van de erfelijke ziekten bekend welke genen een rol spelen.[12] Het kleine aantal patiënten per ziekte is echter ook de reden dat zeer beperkt geneesmiddelen worden ontwikkeld.
De mogelijkheid om de basevolgorde van menselijke genomen snel te bepalen, het zogenaamde sequensen (*zie § 3.1 Next generation sequencing*), betekent een doorbraak om sneller dan voorheen ziektemechanismen te achterhalen en diagnostische methoden te ontwikkelen, en biedt nieuwe mogelijkheden om therapieën te ontwikkelen (zie kader *100.000 genomes project*).

**100.000 genomes project**
In 2012 startte het *100.000 genomes project* in Engeland. Het project brengt de komende jaren de erfelijke code van zo'n 70.000 mensen in kaart.[13] De doelgroep van het project zijn patiënten met zeldzame aandoeningen en hun families en daarnaast patiënten met kanker. Het project is op dit moment wereldwijd het grootste nationale *genomics*-project en beoogt medisch onderzoek te stimuleren en nieuwe therapieën te ontwikkelen. Inmiddels zijn de eerste patiënten met zeldzame of onbekende aandoeningen dankzij dit project gediagnosticeerd.[14]

Therapieën kunnen bestaan uit het toedienen van ontbrekende lichaamseigen eiwitten of andere stoffen (zoals voor de ziekte van Pompe[15]), het remmen van bepaalde genen die te actief zijn ('overexpressie')[16] of het repareren van genfuncties door middel van gentherapie. Bij gentherapie wordt gezond genetisch materiaal in een beperkt aantal cellen van de patiënt ingebracht. Met gentherapie zijn in klinische studies hoopvolle resultaten geboekt voor onder andere de ernstige immuunstoornissen X-SCID, ADA-SCID en de stofwisselingsziekte X-ALD.[17] In 2014 is het in Nederland ontwikkelde alipogene tiparvovec (merknaam Glybera®) als eerste gentherapie op de Europese markt toegelaten.[18]
Nieuwe mogelijkheden dienen zich aan om erfelijke aandoeningen te genezen of zelfs te voorkomen. In het Verenigd Koninkrijk is celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriële ziekten met ingang van 2015 toegestaan (zie kader Celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriële ziekten). Daarnaast is de afgelopen jaren in hoog tempo een aantal '*gene editing*' technieken ontwikkeld die potentie hebben voor toepassingen in planten en dieren, maar die ook de discussie over kiembaanmodificatie opnieuw op de agenda hebben gezet (*zie § 3.2 CRISPR-Cas*).

**Celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriële ziekten**
Mitochondriën zijn de energiefabriekjes in de cel en beschikken over hun eigen genetische materiaal. Het mitochondriële DNA beslaat slechts een klein deel (0,1%) van ons totale DNA, maar afwijkingen kunnen grote gevolgen hebben.[19] Mitochondriële ziekten zijn zeer ernstige erfelijke stofwisselingsziekten. Mitochondriën erven alleen over via de moeder (via de eicel). Door bij een IVF (in-vitro fertilisatie) behandeling de celkern uit een eicel van de moeder (die drager is van de aandoening) te transporteren naar een eicel (waarvan de kern is verwijderd) van een gezonde donor en die vervolgens te bevruchten

c De energiefabriekjes van de cel.

met de zaadcellen van de vader, kan een gezond embryo ontstaan, waarin elke cel het 'gezonde' mitochondriale DNA van de donor bevat. Sinds 2015 is celkerntransplantatie toegestaan in het Verenigd Koninkrijk.[20]

**Complexe aandoeningen**

Soms zijn genetische fouten de directe oorzaak van een ziekte, in de meeste andere gevallen gaat het om een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. In het laatste geval spreken we van aandoeningen met een complexe etiologie of multifactoriële aandoeningen. Hart- en vaatziekten, kanker, obesitas en psychische aandoeningen zijn (op enkele uitzonderingen na) voorbeelden van dit type aandoeningen.

De ca. 200 verschillende vormen van kanker zijn van alle ziekten de grootste doodsoorzaak in Nederland. In de diagnostiek en behandeling van kanker zijn de afgelopen jaren grote vorderingen gemaakt.[21] Zo wordt bijvoorbeeld in de diagnostiek van kanker in toenemende mate gebruik gemaakt van analyses van het genoom van tumorcellen, waarbij inmiddels bij bijv. borstkanker onderzocht kan worden voor welke cytostatica de tumor waarschijnlijk gevoelig of ongevoelig is.[22] Dit helpt om de meest effectieve behandeling te kiezen en patiënten niet aan een verkeerde behandeling bloot te stellen (*zie § 3.3 Personalised medicine*). Bijzondere vormen van kanker betreffen de erfelijke kankers, zoals borstkanker waarbij de BRCA 1 en 2 genen een belangrijke rol spelen en erfelijke darmkankers, zoals Lynchsyndroom en familiaire adenomateuze poliposis. Hierbij is het ook voor familieleden van patiënten zinvol te weten of er sprake is van een erfelijke aanleg omdat ziekte en sterfte in belangrijke mate voorkómen kunnen worden door preventieve maatregelen.

Voor de behandeling van kanker wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van biotechnologische geneesmiddelen en therapieën, zoals immuuntherapie[23,24,25] en gentherapie.[26,27] De zoektocht naar nieuwe behandelwijzen gaat onverminderd door. Het tijdpad van ontwikkeling tot markttoelating van nieuwe geneesmiddelen blijft echter lang en de druk op het toelatingstraject is hoog (zie kader Nieuwe kankertherapieën).

**Nieuwe kankertherapieën**

Er wordt vooruitgang geboekt op het gebied van de diagnostiek en behandelmethoden voor verschillende soorten kanker, maar tegelijkertijd staat dit veld onder spanning vanwege de (commerciële) belangen en verwachtingen die ermee gemoeid zijn. Dit maakt verwachtingsmanagement moeilijk en compliceert een evenwichtige afweging bij markttoelatingen. Geneesmiddelen worden soms versneld toegelaten, terwijl later twijfel ontstaat over de werkzaamheid.[28,29] Met de behandelingsoptie '*compassionate use*', is het voor een arts mogelijk om (nog) niet geregistreerde experimentele geneesmiddelen die nog in de ontwikkelingsfase zitten, voor te schrijven aan terminale of chronische patiënten. Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen valt buiten het zorgverzekeringspakket. Farmaceutische bedrijven stellen de geneesmiddelen soms kosteloos ter beschikking om gegevens over de effectiviteit te verkrijgen. Daarnaast zijn er ook bedrijven in onder meer Nederland die zich richten op het sneller beschikbaar maken van experimentele geneesmiddelen aan patiënten.[30,31] Hierbij worden de kosten op de patiënt verhaald. Deze aanpak is niet onomstreden en de betrokken bedrijven worden bekritiseerd omdat ze kwetsbare patiënten zouden verleiden met dure middelen die misschien geen effect hebben of zelfs onveilig kunnen zijn.[32] Bovendien kan de populariteit van *compassionate use* nadelige gevolgen hebben voor de bereidheid van proefpersonen om mee te werken aan klinisch onderzoek, mede omdat de patiënt niet het 'risico' wil lopen in de controlegroep terecht te komen.

Naast beschikbaarheid en effectiviteit spelen de zeer hoge kosten van therapeutica een toenemende rol in de discussie, zeker wanneer deze soms maar enkele weken of maanden levensverlenging bieden.

Hart- en vaatziekten vormen de tweede doodsoorzaak in Nederland. Hoewel het aantal rokers is afgenomen, neemt het aantal mensen met (ernstig) overgewicht toe en verslechtert de leefstijl van vrouwen ten opzichte van die van mannen (roken, alcohol). In Nederland kampt veertig procent van de bevolking met overgewicht, waaronder obesitas.[33] Door deze risicofactoren blijven hart- en vaatziekten een belangrijk aandachtsgebied in de gezondheidszorg. Er wordt zowel gewerkt aan het verminderen van deze risicofactoren als aan het voorkomen en genezen van hart- en vaatziekten. Middelen met een preventieve werking roepen echter ook maatschappelijke vragen op (zie kader Cholesterolverlagers; zegen of zorg?).

**Cholesterolverlagers; zegen of zorg?**

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft onlangs twee nieuwe middelen die cholesterolverlagend werken beoordeeld.[34] Beide middelen zijn bedoeld voor mensen met een verhoogd cholesterol; een risicofactor voor onder meer hart- en vaatziekten. De middelen zijn zeer effectief en zouden nauwelijks bijwerkingen hebben ("*the triumph of the modern genetic revolution*"). Toediening moet eens per twee weken of eens per maand gedaan worden. De potentiële groep gebruikers (mensen met een verhoogd cholesterol) is enorm (naar schatting 8 tot 11 miljoen in de VS alleen), en de kosten voor dit middel zijn dat ook (7.000 tot 12.000 dollar per jaar). Dit roept vragen op voor ziektekostenverzekeraars, maar ook voor gebruikers. De vraag is of het middel alleen mag worden voorgeschreven aan mensen die bijvoorbeeld al een hartaanval hebben gehad of voor alle mensen met een verhoogd cholesterol, ongeacht de oorzaak. Deze laatste groep gebruikers heeft nog geen klachten en is daarmee geen patiënt, maar zou wel een geneesmiddel moeten gebruiken. Bovendien roept het de vraag op of het gebruik van deze middelen door deze groep gestimuleerd moet worden boven preventieve maatregelen, zoals gezond eten en meer bewegen. Door de toenemende kennis van het menselijke genoom en bepaalde (genetische) risicofactoren voor ziekten, zal het gebruik van preventieve geneesmiddelen zoals deze cholesterolverlagers waarschijnlijk toenemen.

Moleculaire technieken hebben de afgelopen jaren bijgedragen aan de ontwikkeling en verfijning van geneesmiddelen. Daarnaast wordt onderzocht of een behandeling met stamcellen de schade door een hartinfarct kan herstellen.
In de cardiogenetica zijn in het onderzoek naar oorzaken en behandeling van vroege hartdood de laatste jaren goede vorderingen gemaakt door middel van sequencing. Hierdoor zijn enkele tientallen genen geïdentificeerd die geassocieerd zijn met vroege hartdood. Patiënten met familieleden die jong zijn overleden kunnen nu via dit genenpanel worden getest en bij de aanwezigheid van aangedane genen vroegtijdig worden behandeld met geneesmiddelen of een interne automatische defibrillator.

Genetische factoren blijken ook een rol te spelen bij de ontwikkeling van obesitas.[35] In zeldzame gevallen is sprake van een erfelijke ziekte doordat een mutatie in een gen aanwezig is, waardoor mensen continu honger hebben en daardoor overeten. Meestal ligt de relatie echter minder eenduidig en zijn meerdere of vele genen betrokken. In een 'genoombrede associatiestudie' (*genome wide association studies*) waarbij gegevens van meer dan 300.000 mensen werden geanalyseerd en vergeleken, zijn 97 regio's in het menselijke genoom geïdentificeerd die van invloed zijn op het vóórkomen van obesitas, die echter slechts ca 2.7% van de verschillen in Body Mass Index (BMI) konden verklaren.[36] De weg naar preventie en behandeling van obesitas mede op basis van genetische informatie is daarmee nog een lange.

Ook psychiatrische aandoeningen worden beïnvloed door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Onderzoek naar genetische factoren heeft de afgelopen jaren tot veel nieuwe inzichten geleid. Uiteenlopende aandoeningen zoals autisme, schizofrenie,

bipolaire stoornissen, depressie en ADHD blijken genetische risicofactoren te delen.[37,38] De identificatie van genen die een rol spelen in het ontstaan van deze aandoeningen, is een eerste stap in het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen of diagnostische methoden. Een complicerende factor is echter het grote aantal genen en variaties daarin dat ermee gemoeid is. De hoop is dat veel van deze variaties invloed hebben op dezelfde moleculaire routes, cellen of celfuncties in de hersenen. Onderzoek naar de genetische factoren die betrokken zijn bij psychiatrische aandoeningen wordt vanuit verschillende invalshoeken gedaan, zoals genetische modificatie bij diermodellen en *optogenetics* (zie kader *Optogenetics*).

**Optogenetics**

Onderzoekers gebruiken diermodellen waarbij mutaties in specifieke genen zijn aangebracht om fysiologische en gedragsveranderingen te onderzoeken. Bij *optogenetics* worden dieren genetisch gemodificeerd met een lichtgevoelig gen. Door licht op specifieke neuronen te schijnen worden deze actief of juist geremd. Uit de verandering in gedrag van het proefdier kan de functie en rol van de neuronen bij bepaalde aandoeningen worden onderzocht. Onderzoekers proberen met behulp van *optogenetics* moleculaire aangrijpingspunten voor geneesmiddelen te vinden, door de cellen in de hersenen te identificeren die betrokken zijn bij aandoeningen. Gedacht wordt onder andere aan therapeutische interventies voor psychiatrische en neurologische aandoeningen zoals schizofrenie en de ziekte van Parkinson.[39] *Optogenetics* illustreert de integratie van biotechnologie met andere technologieën.

In de afgelopen vijftig jaar hebben zich geen nieuwe doorbraken voorgedaan bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen.[40,41] Veel van de meest gebruikte geneesmiddelen, zoals antipsychotica en antidepressiva, zijn in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw op de markt gekomen. Deze geneesmiddelen zijn vaak niet effectief en kunnen ernstige bijwerkingen hebben. Veel farmaceutische bedrijven hebben wegens gebrek aan succes hun onderzoek naar nieuwe psychiatrische geneesmiddelen afgesloten en er lijken geen nieuwe geneesmiddelen in de pijplijn te zitten. Wel wordt het door middel van farmacogenetica mogelijk om patiënten sneller en gemakkelijker in te stellen op bestaande en nieuwe geneesmiddelen. Farmacogenetica onderzoekt de genetisch bepaalde afbraaksnelheid van geneesmiddelen in het lichaam in relatie tot hun therapeutische effect om zo de dosering beter te kunnen afstellen op de individuele patiënt (*zie § 3.3 Personalised medicine*).

**Infectieziekten**

Infectieziekten vormen een van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid wereldwijd. De helft van de wereldbevolking loopt het risico geïnfecteerd te worden met malaria, HIV maakt nog talloze slachtoffers in vooral Afrika en Azië en jaarlijks sterven wereldwijd tussen de 250.000 en 500.000 mensen aan influenza.[42] Geholpen door globalisering en verstedelijking, heeft een aantal (sub)tropische virusziekten, waaronder dengue, West Nile en recentelijk Zika, zich sterk verbreid en hebben nieuwe virusziekten zoals SARS en MERS[d] de kop op gestoken. Daarnaast neemt de resistentie tegen antibiotica wereldwijd toe, waardoor bacteriële infecties opnieuw een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid lijken te worden. In Nederland behoort bijvoorbeeld het voorkómen van sterfte aan sepsis (bloedvergiftiging) en endocarditis (ontsteking aan de hartkleppen) tot de grote uitdagingen.
Op basis van de genoomsequenties van virussen, bacteriën of parasieten kunnen betere en snellere diagnostische testen en geneesmiddelen ontwikkeld worden. In de strijd tegen antibioticaresistentie speelt sequencing eveneens een belangrijke rol. Een beter inzicht in de ge-

d SARS: severe acute respiratory syndrome; MERS: Middle East respiratory syndrome

netica van bacteriën levert aanknopingspunten op voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica en voor het voorkómen van resistentie. Daarnaast kan sequencing van darmflora helpen resistentie eerder op te sporen.[43] De ministeriële conferentie over antimicrobiële resistentie op 10 februari 2016 - georganiseerd op initiatief van de minister van VWS in het kader van het Nederlands EU-voorzitterschap - onderstreept de urgentie van oplossingen voor dit nijpende probleem.

Vaccinatie is een van de belangrijkste en meest effectieve middelen om infectieziekten tegen te gaan. Pokken komen niet meer voor in de wereld en polio is nagenoeg uitgeroeid dankzij de toepassing van vaccins. Voor het merendeel van de wereldwijde infectieziekten is echter nog geen vaccin beschikbaar. Biotechnologie maakt het mogelijk om sneller nieuwe vaccins te ontwikkelen en te produceren (bijvoorbeeld tegen ebola, zie kader Experimenteel ebolavaccin). In 2013 presenteerden onderzoekers een methode waarmee op basis van sequentiedata vaccins kunnen worden gegenereerd tegen influenzastammen.[44] De doorlooptijd van de vaccinproductie kan hiermee van ongeveer zes maanden worden teruggebracht naar één week (*zie § 3.8 Synthetische biologie*). Daarnaast bieden nieuwe technieken mogelijkheden om vaccins te ontwikkelen tegen ziekten waarmee dat met klassieke methoden niet lukte (malaria, HIV).[45-50] Uit onderzoek blijkt dat diverse gg-vaccins in de pijplijn zitten voor zowel humane als veterinaire toepassingen.[46] Hoewel deze vaccins volgens experts veiliger en effectiever zullen zijn dan de klassieke vaccins, kan uitbreiding van het gebruik van gg-vaccins het maatschappelijk debat over vaccinatie versterken.

**Experimenteel ebolavaccin**
De uitbraak van ebola in West-Afrika eind 2014 leidde tot een versnelde toepassing van enkele experimentele geneesmiddelen en vaccins (o.a. TKM-Ebola, ZMapp™, Ebola_Tx). Eén van deze middelen genaamd ZMapp™ bestaat uit een combinatie van antilichamen en wordt geproduceerd in genetisch gemodificeerde tabaksplanten. Het vaccin was succesvol getest in apen, maar nog niet toepast in mensen.[51] Tijdens de ebola uitbraak is toestemming gegeven om dit experimentele middel versneld toe te passen op mensen.[52] De eerste Amerikaanse ebolapatiënt kreeg het middel toegediend en genas. Omdat deze toepassing buiten de gebruikelijke setting en omstandigheden van klinische studies plaatsvond, kon echter niet met zekerheid geconcludeerd worden of het middel werkt. Ook in Nederland is vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van een vaccin tegen ebola. Een Nederlands bedrijf is begin 2015 begonnen met het testen van een vaccin op mensen.[53,54]

Om door insecten overgedragen infectieziekten te bestrijden, wordt onderzocht of de overbrenger van de ziekte teruggedrongen of uitgeroeid kan worden door gg-insecten te verspreiden *(zie § 3.6 gg-Insecten)*. Het principe van deze aanpak berust op concurrentie met de wilde populatie en het terugdringen van de verspreiding van 'besmette' natuurlijke ziektedragers door de effectiviteit van hun voortplanting te verminderen. Rondom de veldexperimenten is gebleken dat in het milieu brengen van levende gg-insecten ook diverse vragen oproept die breder zijn dan de milieurisico's. Met betrekking tot de vergunningverlening en markttoelating van dit type toepassing zijn zowel de wenselijkheid als de effectiviteit onderwerp van discussie.[55]

### 2.2.2 Landbouwproductie

De landbouw en de veeteelt staan voor de uitdaging om de groeiende wereldbevolking op een duurzame en ecologische houdbare- wijze van voldoende en goed voedsel te voorzien.[56,57] De wereldbevolking zal volgens de prognose van de Verenigde Naties groeien tot 8,4 à 8,6 miljard in 2030 en tussen de 9,5 en 13,3 miljard in 2100.[58] Door deze groei zal niet alleen een grotere vraag naar voedsel ontstaan, maar door verstedelijking zullen ook de beschikbare landbouwgronden afnemen en zal een groter beslag op zoetwatervoorraden worden gelegd.

Daarnaast neemt, met de toegenomen welvaart en de groei in besteedbaar inkomen in vooral Azië, de vraag naar (inefficiënte) dierlijke producten toe.[59] Door de wereldwijde klimaatverandering zal tegelijkertijd verdroging optreden in belangrijke landbouwgebieden. Ook de toename in extreme weercondities bedreigt de oogstzekerheid en voedselproductie.[60] Vooral Afrika zal naar verwachting hard worden getroffen. De bevolkingsgroei is hier het sterkst, ondervoeding is in sommige gebieden nu al een probleem, en verdroging zal zowel in het noorden als zuiden van Afrika optreden.
Om aan deze bedreigingen het hoofd te bieden zullen op meerdere gebieden stappen gezet moeten worden. [61] Naast veranderingen in consumptiepatronen, betere voedselverdeling en vermindering van naoogst (post harvest) verliezen, zal ook de voedselproductie op duurzame wijze - zowel in kwantiteit als kwaliteit- opgevoerd moeten worden. Biotechnologie is daarbij een belangrijk hulpmiddel voor de plantenveredeling om betere gewasvariëteiten te ontwikkelen.

**Biotechnologie en gewassen**

De gewasopbrengsten per hectare verschillen sterk over de wereld en in veel landbouwgebieden kunnen door verbeterde teeltsystemen hogere oogsten bereikt worden. Verdroging en verzilting (o.a. ten gevolge van irrigatie) zijn daarbij echter belangrijke obstakels. De beschikbaarheid van nieuwe gewasvariëteiten is essentieel om tot verhoging van de gewasopbrengst te komen. Daarvoor zijn gewassen nodig met hogere opbrengsten, ziekte- en plaagresistenties, of verbeterde stresstoleranties (droogte en zout). Biotechnologie is een onmisbaar onderdeel van de plantenveredeling. Het gebruik van moleculaire markers (*marker assisted breeding*) heeft ertoe geleid dat nieuwe variëteiten sneller ontwikkeld kunnen worden. Door *genomics*onderzoek worden genen geïdentificeerd die verbonden zijn met gunstige eigenschappen. Daarnaast wordt in de plantenveredeling veelvuldig gebruik gemaakt van biotechnologische technieken uit de celbiologie en aanverwante disciplines.
Overigens zijn deze ontwikkelingen niet alleen relevant voor de teelt van (bulk) voedselgewassen. Ook in de voor de Nederlandse economie zeer belangrijke tuinbouwsector (de veredeling en teelt van allerlei groenten en siergewassen) wordt geprofiteerd van de toegenomen kennis van de genetica en fysiologie van een steeds groeiend aantal verwante modelsystemen. Bedrijven kunnen de kwaliteit en diversiteit van hun producten verder kunnen verhogen door deze kennis in te zetten, gebruikmakend van breed toepasbare biotechnologische technieken.

**Genetische modificatie minder aantrekkelijk voor het publiek dan andere technologieën**

De publieke perceptie van biotechnologie wordt in hoge mate bepaald door het maatschappelijke debat over genetische modificatie in de landbouw. In het verleden is verschillende keren de mening van de Europese (en Nederlandse) bevolking over biotechnologie, genetische modificatie en andere technologieën gemonitord. Een constante factor bij deze onderzoeken was dat de toepassing van genetische modificatie in de landbouw en voedsel op maatschappelijke weerstand kon rekenen, terwijl toepassing voor medische doeleinden nauwelijks op bezwaren stuitte. In het Eurobarometeronderzoek in 2010 werd een afnemende steun voor gg-voedsel gerapporteerd, met uitzondering van de landen waar gg-gewassen geteeld werden. Zorgen over veiligheid van gg-voedsel en een gevoel van onnatuurlijkheid overheersten bij veel Europeanen. Om te onderzoeken of sinds het Eurobarometeronderzoek uit 2010 de opvattingen over genetische modificatie in Nederland veranderd zijn, heeft de COGEM deze in 2014 opnieuw in kaart laten brengen.[62] Hier bleek eveneens dat genetische modificatie minder aantrekkelijk wordt gevonden dan andere technologieën. De meerderheid van de ondervraagden was het enigszins of helemaal eens met de stelling dat wetenschap en technologie ons leven beter maken, maar vindt ook dat mensen niet moeten knutselen aan de natuur.

Als mensen worden gevraagd om een ranglijst te maken van technologische ontwikkelingen, eindigt genetische modificatie van voedsel op de laatste plek. Ze zijn het meest enthousiast over het kweken van organen uit menselijke stamcellen en genetische testen op erfelijke ziekten, gevolgd door online winkelen en de zelfrijdende auto. De medische toepassingen werden door ruim twee derde van de respondenten als een verbetering gezien, terwijl genetisch gemodificeerde voedingsproducten slechts door een kwart werd gezien als verbetering.

**Genetische modificatie bij planten**

Al jaren blijven de wereldwijd geteelde genetisch gemodificeerde (gg-) gewassen beperkt tot maïs, soja, katoen en koolzaad, met als eigenschappen herbicidentolerantie en insectenresistentie (zie kader Groei areaal gg-gewassen vlakt af). Deels wordt dit veroorzaakt doordat weinig interessante genen of eigenschappen voorradig waren om in een gewas in te bouwen. Door het *genomics*onderzoek en de toegenomen kennis over de fysiologie van de plant en de rol van specifieke genen daarin en de beschikbaarheid van 'nieuwe' genen uit andere plantensoorten, lijkt dit te veranderen. De betrokken bedrijven richten zich met name op stresstoleranties, mede doordat deze eigenschappen waarbij een complex van genen betrokken is, lastig via 'klassieke' verdeling zijn in te kruisen.[63] De gewassen waaraan gewerkt blijven grotendeels beperkt tot de wereldwijd geteelde 'bulkgewassen', omdat alleen bij grootschalig geteelde gewassen de ontwikkelingskosten en de hoge toelatingskosten voor gg-gewassen terugverdiend kunnen worden. Ook de maatschappelijke weerstand tegen gg-voedsel in veel landen speelt hierbij een rol (zie kader Genetische modificatie minder aantrekkelijk voor het publiek dan andere technologieën).
Nieuwe technieken, zoals CRISPR-Cas9 bieden nieuwe mogelijkheden om wijzigingen aan te brengen in planten. Voor diverse technieken is echter nog steeds onduidelijk of deze al dan niet onder de ggo-regelgeving vallen, hetgeen resulteert in een zekere terughoudendheid van bedrijven om te investeren in deze toepassingen (*zie § 3.2 CRISPR-Cas en § 3.5 Nieuwe technieken in de landbouw*).

**Groei areaal gg-gewassen vlakt af**

In de afgelopen negentien jaar is het wereldwijde areaal gg-gewassen gegroeid tot 1.8 miljard hectares in 2014. In de afgelopen twee jaar is de groei van het areaal gg-gewassen afgevlakt en in 2015 zelfs voor het eerst licht gedaald.[64] Dit komt omdat de teelt van gg-gewassen beperkt blijft tot enkele gewassoorten met een beperkt aantal eigenschappen, het aantal landen dat ggo's teelt niet groeit en de arealen binnen die landen hun maximum hebben bereikt. Pas als nieuwe landen met teelt beginnen of nieuwe gewassen verschijnen, zal het areaal weer kunnen groeien. Uit een analyse van wereldwijd uitgevoerde veldproeven blijkt dat de focus blijft liggen op gg-maïs en gg-soja m*et als* eigenschappen herbicidetolerantie en insectenresistentie.[65] Daarnaast worden vooral in de VS en Canada, veldproeven uitgevoerd met gg-gewassen waarin de biologische karakteristieken (bijvoorbeeld groeisnelheid, productopbrengst) veranderd waren, of gg-gewassen met resistentie tegen abiotische stresfactoren (zoals droogteresistentie of efficiënt stikstofgebruik). Het aantal wereldwijd uitgevoerde veldproeven is in de onderzochte periode ongeveer gelijk gebleven, maar er lijkt een verschuiving naar Afrika plaats te vinden van een deel van de veldproeven met gg-gewassen.

**Biotechnologie bij dieren**

De toenemende vraag naar dierlijke eiwitten leidt tot een grotere vraag naar veevoer en draagt bij aan overbevissing, terwijl in de intensieve veehouderij en de aquacultuur knelpunten ontstaan zoals ziektedruk en mestoverschotten. Naast de inzet van biotechnologie om de conventionele veredeling te versnellen wordt sinds de jaren '80 van de vorige eeuw op een aantal plekken in de wereld gewerkt aan genetische modificatie van dieren. Deze gg-dieren produceren bijvoorbeeld meer melk of wol, zijn resistent tegen ziektes zoals vogelgriep[66],

groeien sneller of leveren minder afvalstoffen (mest) op. Hoewel in China diverse trajecten lopen voor de ontwikkeling van gg-koeien en varkens die betere melk en vlees produceren,[67,68,69] is de ontwikkeling van gg-dieren voor de voedselproductie de afgelopen jaren grotendeels stil komen te staan. Het Canadese onderzoeksprogramma naar gg-varkens die minder fosfaat produceren (Enviropig), werd in 2012 stopgezet wegens gebrek aan financiering. Een langlopend onderzoeksprogramma met gg-runderen in Nieuw-Zeeland staat ter discussie door tegenvallende resultaten en financieringsproblemen.[70]
Het verkrijgen van een markttoelating voor gg-dieren blijkt bovendien moeizaam. Weliswaar is eind 2015 de snelgroeiende gg-zalm van het Amerikaans-Canadese bedrijf Aquabounty op de Amerikaanse markt toegelaten, maar deze vergunningaanvraag was al in 1999 ingediend. Tegelijkertijd laait de maatschappelijke discussie over de wenselijkheid van gg-dieren met enige regelmaat op, bijvoorbeeld toen bleek dat een gg-schaap van een onderzoeksinstituut in Frankrijk mogelijk in de voedselketen was beland.[71]
Naast doelstellingen als verhoogde productie of voedseldoeleinden worden dieren ook genetisch gemodificeerd om lichaamsvreemde stoffen zoals geneesmiddelen te produceren.[72,73] Eind 2015 is in de VS een toelating afgegeven voor gg-kippen die een menselijk enzym in eieren produceren.[74] Daarnaast lijkt het genetisch modificeren van insecten om plagen te bestrijden in opmars. In *trend 3.6, 'Genetisch gemodificeerde insecten: Ingrijpen in het ecologische systeem'*, wordt hier verder op ingegaan.
De belangrijkste reden om dieren genetisch te modificeren is echter wetenschappelijk onderzoek. Het meest gebruikte dier blijft de genetisch gemodificeerde muis als ziektemodel. In Nederland was in 2013 ruim 17% van de proefdieren genetisch gemodificeerd.[75]

**Klonen van dieren**
Een andere toepassing van biotechnologie bij dieren is het klonen. In Korea richt een bedrijf zich op het klonen van honden voor zowel de professionele (bijvoorbeeld douane, politie) als de publieke sector. Het bedrijf zegt al ca. 600 succesvolle klonen te hebben gemaakt. De kosten voor een gekloonde hond bedragen vooralsnog ca. 100.000 dollar.[76] In Noord- en Zuid-Amerika lijkt het klonen van waardevolle ouderdieren een standaard mogelijkheid geworden in het pakket van voortplantingstechnieken voor de veeteelt.

**Nakomelingen van klonen uit zicht**
In 2008 concludeerde de Amerikaanse FDA dat gekloonde dieren (runderen, varkens en geiten) geen specifieke veiligheids- of gezondheidsproblemen opleveren.[77] Omdat (producten van) gekloonde dieren met de huidige toegepaste methoden niet aantoonbaar verschillen van producten van niet-gekloonde dieren, is etikettering in de VS niet verplicht. Sinds 2008 zijn producten van (nakomelingen van) gekloonde dieren daarom vrijgegeven. Twee van de drie bedrijven in de VS hebben vrijwillig een volgsysteem opgezet, waarin elke kloon een unieke identificatie krijgt. Het vrijwillige moratorium en het volgsysteem gelden niet voor nakomelingen van klonen.
In Argentinië is het toepassen van klonen voor commerciële doeleinden toegestaan. Er is geen register waarin klonen geregistreerd worden. In Argentinië wordt het klonen van dieren toegepast voor de productie van gekloonde (vlees)koeien en geiten. Daarnaast worden transgene runderen gekloond voor de productie van hoogwaardige eiwitten. Ook in Brazilië is het klonen van runderen voor de vleesproductie in opkomst.

Ondanks de beperkte mogelijkheden voor controle (zie kader Nakomelingen van klonen uit zicht), heeft het Europees Parlement onlangs een regeling geamendeerd zodat onder andere het gebruik (en import) van gekloonde dieren en hun producten in de voedselketen zou worden verboden.[78] De Europese Commissie heeft daarop aangegeven de voorgestelde wijzigingen niet over te kunnen nemen omdat deze niet gerechtvaardigd kunnen worden op basis van voedselveiligheid of dierenwelzijnsargumenten.[79]

## 2.2.3 De *biobased economy*

De overgang naar een economie die draait op hernieuwbare grondstoffen en duurzame energiebronnen wordt gezien als een oplossing voor problemen als klimaatverandering door uitstoot van broeikasgassen en uitputting van grondstoffen. Het idee voor een circulaire biobased economie stamt uit 2000 en wordt sinds 2004 door de Europese Commissie uitgedragen en ondersteund met Europese onderzoeksprogramma's.[80] Voordat een transitie naar een biobased economie kan plaatsvinden, moet een aantal technische uitdagingen overwonnen worden.[81] De uitdaging voor een overgang naar een biobased economie ligt vooral bij het gebruik van en beschikbaarheid van biomassa als grondstof. Thans worden als grondstoffen vooral maïs en suikerriet (voor bioethanol), soja (voor biodiesel), houtpellets (energie: bijstoken in energiecentrales), afgewerkte vetten en oliën (bijvoorbeeld frituurolie) of suikers uit plantmateriaal (industriële productie van bio-chemicaliën) gebruikt. In Nederland wordt gewerkt aan het gebruik van suikerbieten als grondstof voor bioethanol en bio-chemicaliën.[82,83] In Lelystad is een proefinstallatie geopend voor de productie van bioethanol.
Aan het huidige biomassagebruik kleven ook nadelen. Het gebruik van voedselgewassen als grondstof voor biobrandstoffen kan de voedselproductie in het nauw brengen. Voor houtpellets worden bossen gekapt en de beschikbaarheid van dergelijke biomassa wordt in de toekomst mogelijk een probleem. De EU is nu al de grootste afzetmarkt voor houtpellets uit de VS.[84] Om de stap naar een daadwerkelijke biobased economie te maken, lijken ook andere wegen ingeslagen te moeten worden, zoals het omzetten van reststromen uit de landbouwsector voor biobrandstoffen, en de productie van bio-chemicaliën en biobrandstoffen door algen of micro-organismen. Innovatie op het gebied van de biobased economie is zonder toepassing van biotechnologie en genetische modificatie niet mogelijk.[85,86]

**Bio-chemicaliën**

Biotechnologie wordt al breed toegepast in de industriële biotechnologie voor de productie van vitamines, additieven, fijnchemicaliën en andere grondstoffen (*zie § 3.8 Synthetische biologie*).
Algen worden als één van de meest veelbelovende productieplatforms voor bio-chemicaliën (en biobrandstoffen) gezien. De productiekosten van biobrandstoffen door algen zijn echter thans nog te hoog en productie is alleen economisch rendabel als restproduct bij de bioraffinage van andere stoffen (zoals eiwitten, bio-chemicaliën, voedseladditieven) uit algen.[87] Genetische modificatie van algen is noodzakelijk om de productie-efficiëntie te verhogen, en de productie van bio-chemicaliën en andere stoffen mogelijk te maken.[88] Wereldwijd houden tal van onderzoeksgroepen en bedrijven zich hier dan ook mee bezig. Ook aan de omzetting van reststromen uit de landbouwsector (zoals stro) wordt gewerkt. Zo zijn gisten ontwikkeld die de ligno-celluloses in stro of houtachtige plantendelen kunnen afbreken tot suikers.[89] Deze omzetting is de eerste en cruciale stap in het productieproces.
De noodzaak en opmars van genetische modificatie in de industriële biotechnologie en biobased economie is grotendeels geruisloos en onopgemerkt gebleven. Dit lijkt te veranderen nu de door ggo's geproduceerde halffabricaten opduiken in consumentenproducten (*zie § 3.8 Synthetische biologie*).[90] De aanwezigheid van door algen geproduceerde oliën als milieuvriendelijk alternatief voor palmolie in wasmiddelen leidde tot onrust en bezwaren van actiegroepen.[91]

**Biobrandstoffen**

Er lopen verschillende proefprojecten om biobrandstoffen met genetische gemodificeerde algen en gisten te produceren. Deze toepassingen worden onder de noemer synthetische biologie geschaard (*zie § 3.8 Synthetische biologie*). De projecten variëren van productie van biodiesel door algen, omzetting van suikers naar bioethanol en biodiesel door algen en gisten, of de productie van waterstof.[92] In hoeverre deze projecten economische rendabel kunnen zijn, is de vraag. Biobrandstoffen zijn een '*high volume, low value*' product, zeker met de huidige lage olieprijzen.

Het huidige gebruik van biomassa voor energie bestaat vooral uit bijstook van hout(afval) in conventionele energiecentrales en omzetting van plantmateriaal (suikerriet, maïs) voor de productie van biobrandstoffen. Deze toepassingen zijn omstreden. Weliswaar is volgens een economische impactanalyse van de Amerikaanse '*bioproduction sector*' ca. 1.136 miljoen liter brandstof (*300 million gallons*) uitgespaard.[93] Maar critici wijzen erop dat het gebruik van voedselgewassen de voedselproductie in het nauw brengt, dat de teelt van bio-energiegewassen beslag legt op landbouwgronden en dat de omzetting van gewassen qua volume geen alternatief vormt voor fossiele brandstoffen.[94,95] Ook wordt betwijfeld of ze echt een bijdrage leveren aan verduurzaming en vermindering van $CO_2$-uitstoot. Over (toekomstig) gebruik van reststromen uit de agrosector wordt opgemerkt dat deze producten vaak al elders worden gebruikt en dat de kosten van dergelijke grondstoffen onderschat worden.
Andere wetenschappers stellen dat biobrandstoffen wel degelijk een bijdrage kunnen leveren aan het terugdringen van de CO2-uitstoot en dat de productie van biobrandstoffen niet hoeft te concurreren met voedselproductie of ten koste gaat van bossen en natuurgebieden. Zij wijzen erop dat in grote delen van de wereld de landbouwproductie nog sterk verhoogd kan worden.[96] Of dit inderdaad mogelijk is en soelaas biedt, valt mede gezien de stijgende vraag naar energie en voedsel in de komende jaren, te bezien.

### 2.2.4 Nieuwe terreinen en toepassingen

Het toepassingsgebied van biotechnologie breidt zich steeds verder uit. Daarbij gaat het niet alleen om voedsel of medische toepassingen, maar ook bijvoorbeeld om cosmetica, kleding of dataopslag.

Cosmeticabedrijven maken steeds meer gebruik van biotechnologie bij de ontwikkeling van nieuwe producten. Een IJslands cosmeticabedrijf ontwikkelde een huidverzorgingslijn met *humane epidermal growth factor* (EGF) als actieve ingrediënt.[97] Het eiwit wordt in gg-gerstplanten in kassen in IJsland geproduceerd. EGF zou door de elasticiteit van de huid te verhogen, een verjongend effect hebben. De huidverzorgingsproducten worden wereldwijd verkocht. Volgens het bedrijf gebruikt 30% van de IJslandse vrouwen boven de dertig hun gezichtscrèmes. Ook andere cosmeticabedrijven doen grote investeringen in biotechnologie om nieuwe producten te kunnen ontwikkelen, waarbij de grens tussen farmaceutische en cosmetische toepassingen soms moeilijk te trekken valt. Verschillende cosmeticabedrijven en grondstoffenleveranciers hebben in de afgelopen jaren kleinere biotechnologiebedrijven opgekocht of zijn samenwerkingsverbanden aangegaan.[98]

Veel kleding bestaat tegenwoordig deels of geheel uit synthetische vezels. Chemieconcerns ontwikkelen nieuwe soorten vezels met specifieke eigenschappen voor bijvoorbeeld toepassing in sport- en outdoor kleding. Een van hen maakt een biopolymeer door genetisch gemodificeerde *E-coli* bacteriën suiker uit maïs om te laten zetten in 1,3-propaandiol. De resulterende vezels worden omschreven als zacht, vlekbestendig en slijtvast en worden toegepast in onder meer tapijten, meubels en (sport)kleding. Een aantal bekende kledingmerken verwerkt deze vezels al enige tijd in hun collectie.[99] De productie van deze biopolymeer is volgens de producent bovendien duurzamer dan bijvoorbeeld nylon.

De snelheid van computers en netwerken stijgt, mede door steeds efficiëntere microchips. De verwachting is echter dat de standaard silicamicrochips een keer hun maximum zullen bereiken wat betreft snelheid en formaat. Chipmakers zijn daarom op zoek naar andere materialen voor dataopslag en verwerking. Eén van die materialen is DNA. Men verwacht dat DNA-moleculen de snelheid van computers kunnen vergroten. De 'rekenkracht' van DNA werd in 1994 voor het eerst omschreven door de computerwetenschapper Adleman voor het oplossen van wiskundige vraagstukken.[100] Op DNA kunnen ook grote hoeveelheden data langdurig opgeslagen worden.[101,102] Samenwerkingsverbanden ontstaan tussen de grote computerbedrij-

ven en biotechnologiebedrijfjes om dit toepasbaar te maken, waarbij DNA computers vooral een grote rol toegedicht worden bij het versleutelen en opslaan van gevoelige gegevens. [103,104]

Ook in de sectoren waar biotechnologie al een vaste plaats heeft verworven, zoals in de voedselproductie, worden nieuwe toepassingen bedacht. In de afgelopen jaren zijn verschillende initiatieven en startups gelanceerd die zich richten op *cellular agriculture*; de productie van vlees, melk, eieren, kaas, schaaldieren en gelatine zonder het gebruik van dieren. Of deze initiatieven een succes worden en de producten daadwerkelijk de markt gaan bereiken is ongewis en afhankelijk van zowel technische als maatschappelijke factoren, maar het duidt aan dat biotechnologie creatieve mogelijkheden kan bieden in de verduurzaming van de voedselketen.

## 2.3 SNELLE ONTWIKKELINGEN EN INTEGRATIE VRAGEN OM AANPASSING BIOTECHNOLOGIEBELEID

Uit dit hoofdstuk blijkt dat de biotechnologie steeds verder geïntegreerd raakt in diverse sectoren en zich heeft ontwikkeld tot één van de sleuteltechnologieën om oplossingen te zoeken voor de uitdagingen waarvoor de samenleving zich gesteld ziet op het gebied van gezondheid, voedselzekerheid, milieu en innovatie. Terwijl het belang van biotechnologie toeneemt, neemt de zichtbaarheid van biotechnologie en genetische modificatie in de samenleving door deze integratie juist verder af. Mogelijk daarmee samenhangend neemt ook de interesse en kennis van het publiek in het meest omstreden onderdeel van biotechnologie, genetische modificatie, af (zie kader Publieksonderzoek in 2014: Meerderheid publiek heeft weinig interesse in genetische modificatie). Maar in weerwil van de afnemende zichtbaarheid van en publieke interesse in het onderwerp, roepen de toegenomen technische mogelijkheden juist belangrijke ethische en maatschappelijke vragen op. Het gaat om generieke vragen over risico's en voordelen, maar ook om bredere vragen over eigenaarschap, toegankelijkheid, kostenafhankelijkheid, privacy en ethische grenzen.

**Publieksonderzoek in 2014: Meerderheid publiek heeft weinig interesse in genetische modificatie**

In opdracht van de COGEM zijn de opvattingen van het Nederlandse publiek over genetische modificatie in kaartgebracht.[62] De meeste mensen blijken geen kennis of uitgesproken mening over genetische modificatie te hebben. Een grote groep respondenten in dit onderzoek had geen directe of duidelijke associaties bij de termen 'genetische modificatie' of 'genetisch gemodificeerde organismen'. De meest voorkomende associatie was 'geen idee', 'weet niet', 'onbekend' of 'vraagteken'. Dit deed zich ook voor in de rest van het onderzoek. Ongeveer een derde van de ondervraagden antwoordde neutraal op vrijwel alle vragen. Een klein deel (ca. 8%) van de respondenten had positieve associaties bij genetische modificatie, zoals 'goed idee' en 'vooruitgang'. Specifiek negatieve associaties (zoals 'onnatuurlijk', 'fout' en 'twijfel') werden in ongeveer twintig procent van de gevallen genoemd. Uit het onderzoek blijkt verder dat mensen niet actief zoeken naar informatie over genetische modificatie. Eén op de tien mensen zoekt regelmatig of vaak informatie over ggo's via internet, bijna 60% doet dit nooit; speciale bijeenkomsten over genetische modificatie worden nauwelijks bezocht.

In het volgende hoofdstuk wordt aan de hand van een achttal technologische trends besproken welke dilemma's en maatschappelijke en ethische vragen de biotechnologie met zich meebrengt en waar het huidige beleid het verzilveren van de kansen die de technologie biedt, belemmert.

# 3 TRENDS IN DE BIOTECHNOLOGIE

**In dit hoofdstuk wordt een achttal trends in de biotechnologie besproken. Deze trends variëren in de breedte van de onderwerpen die ze bestrijken, maar hebben gemeen dat ze naar de mening van de samenstellers van deze trendanalyse de aandacht vragen van politiek en beleid. De eerste twee trends zijn drijvende krachten achter de ontwikkelingen binnen de biotechnologie. '*Next generation sequencing*' maakt het onder meer mogelijk om de functies van genen te bepalen, de invloed van mutaties in genen te onderkennen en daardoor diagnostische methoden en geneeswijzen te ontwikkelen. De nieuwe genoommodificatie (*genome editing*) technologieën om wijzigingen in het genoom aan te brengen, veroveren stormenderhand de wetenschappelijke wereld. Daarmee geven deze trends een krachtige impuls aan de andere beschreven trends: de ontwikkeling van specifieke geneesmiddelen, hulpmiddelen en therapieën toegesneden op individuen of ziekten, nieuwe veredelingsmethoden en teeltmanagement in de landbouw en het ingrijpen in het ecosysteem. In het verschiet ligt zelfs de mogelijkheid om zelf organismen te ontwerpen en de natuur naar onze hand te zetten. Maar deze trends brengen ook maatschappelijke vragen en ethische dilemma's met zich mee. Mag alles wel wat kan? Is onze regelgeving wel toegesneden op de nieuwe mogelijkheden? Hoe wordt hiermee in het buitenland omgegaan? Wie is eigenlijk eigenaar van informatie en technologie?**

## 3.1 NEXT GENERATION SEQUENCING: DE NIEUWE STANDAARD

In de trendanalyse van 2007 was de zoektocht naar bijvoorbeeld met kanker geassocieerde mutaties in BRCA-genen[e] nog een tijdrovend proces, hoewel al wel werd gewezen op de komst van '*high throughput*' technologieën die de ontwikkeling van diagnostische testen aanzienlijk zou versnellen. In 2009 wees de trendanalyse op het toenemende belang van 'x-omics[f]' en de realisatie van het $1.000 genoom. Anno 2016 is NGS/*genome sequencing* niet meer weg te denken uit de medisch-genetische diagnostiek en heeft deze ook zijn weg gevonden naar toepassingen in de landbouw.

### 3.1.1 Wat is NGS?

Sequencing is het bepalen van de volgorde van de basen (letters)[g] van het DNA, dat de drager is van de erfelijke informatie van een organisme. De techniek van Sanger uit 1977, waarbij de basen één voor één werden afgelezen was lange tijd de meest gebruikte methode. Dit wordt *first generation sequencing* genoemd.[105,106] Het sequensen van het eerste volledige menselijk genoom - wat gereed kwam in 2000 - is voor een belangrijk deel met die technieken gedaan en kostte 15 jaar en 2,7 miljard dollar. In de afgelopen 15 jaar is grote technische vooruitgang geboekt, waardoor het nu mogelijk is binnen afzienbare tijd (weken) lange

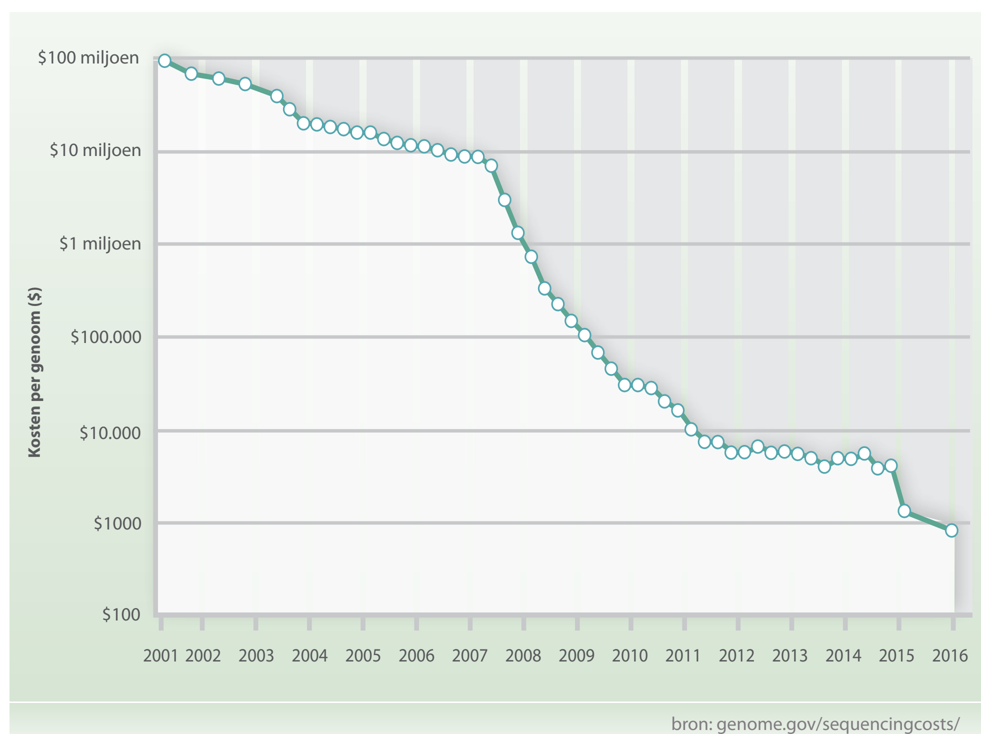
e BRCA (van BReast CAncer) genen zijn genen die geassocieerd zijn met een erfelijke vorm van borst- en eierstokkanker.

f Met X-omics worden verschillende onderzoeksvelden in de celbiologie aangeduid; *genomics* brengt alle genen in kaart, proteomics brengt alle eiwitten in kaart, metabolomics brengt de stofwisseling in kaart etc.

g De genetische code wordt bepaald door vier basen in het DNA, die worden aangeduid met de letters A, T, G en C. Deze letters zijn afkortingen van de namen adenine, thymine, guanine en cytosine.

DNA-sequenties te bepalen tegen steeds lagere kosten (in 2015 tussen de 1000 en 3000 euro[h]): *next generation sequencing* (NGS).[107–110] Er is nu zelfs een bedrijf dat onder de psychologische grens van 1000 dollar is gezakt met een prijs van 999 dollar (zie figuur 1). In de discussies over NGS gaat het met name over de interpretatie en het gebruik van de gegevens die deze technieken opleveren.
NGS is een feit in de Nederlandse gezondheidszorg, waar het in de klinisch genetische centra en UMC-laboratoria in toenemende mate wordt gebruikt voor diagnostiek en voor wetenschappelijk onderzoek (zie figuur 2). Daarnaast zijn de eerste stappen gezet in de toepassing van NGS in screening, zoals in het niet-invasief prenataal testen (NIPT).[111] Ook de ontwikkeling van dragerschapstesten voor paren met een kinderwens gaat snel; een aantal UMC's biedt deze testen voor meerdere ziekten tegelijk al aan en deze worden steeds meer met sequencing uitgevoerd.

Ook in andere sectoren, zoals de plantenveredeling en diergeneeskunde wordt NGS steeds meer gebruikt. Daar gaat het bijvoorbeeld om het sneller, doelmatiger ontwikkelen van nieuwe gewasvariëteiten, resp. snellere en betere diagnostiek van infectieziekten.



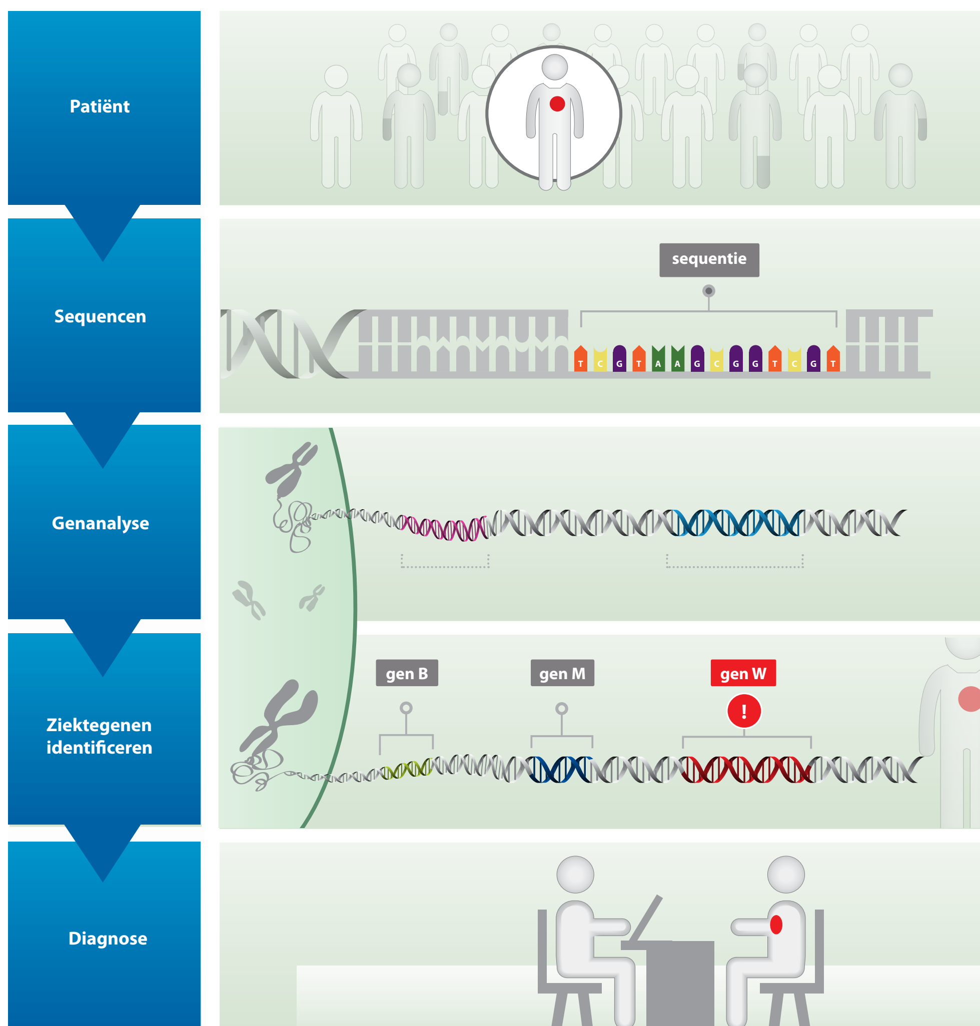

**Figuur 1: Daling van de kosten van het sequensen van een menselijk genoom door de jaren heen**

## 3.1.2 Toepassingen

Een belangrijke toepassing die sterk in ontwikkeling is, is het inzetten van NGS bij het karakteriseren van micro-organismen. Grote projecten, zoals het *Human Microbiome Project*[112] in de VS en MetaHIT[113] in Europa hadden tot doel de rol van micro-organismen in ziekte en gezondheid te bestuderen en die blijkt groter dan gedacht (zie kader Het belang van het microbioom). Het menselijk lichaam draagt meer micro-organismen met zich mee dan het aantal cellen waaruit het zelf bestaat. Deze micro-organismen spelen een belangrijke rol in onze spijsvertering

h Dit zijn prijzen die worden gerekend in (academische) ziekenhuizen. Commerciële partijen bieden sequencing voor lagere prijzen aan, maar de kwaliteit daarvan is niet altijd duidelijk.

en immuunsysteem. Het voordeel van het gebruik van NGS-technieken hierbij is dat niet gekweekt hoeft te worden, wat veel tijd scheelt, en ook dat micro-organismen die niet te kweken zijn in het laboratorium kunnen worden bestudeerd. In surveillance van infectieziekten kan NGS bijvoorbeeld bijdragen aan het sneller opsporen van resistentie tegen antibiotica.
Micro-organismen spelen ook een grote rol in onze leefomgeving, denk aan bodemgesteldheid, water en op planten en gewassen. Om de samenstelling en het functioneren van deze microbiomen in 's werelds biosfeer te onderzoeken is in de Verenigde Staten opgeroepen tot een Amerikaans[114] dan wel Internationaal Microbioom Initiatief[115] waarin onderzoekers van verschillende disciplines samen op kunnen trekken. Met behulp van NGS is inmiddels een veel grotere diversiteit aan micro-organismen aangetoond dan tot dusver vermoed.[116]




Figuur 2: Sequensen in de patiëntenzorg

**Het belang van het microbioom**
Op en in elk organisme en in elke habitat[i] is een complexe gemeenschap van micro-organismen (bacteriën, schimmels, algen, virussen etc.) aanwezig. De mens draagt bijvoorbeeld een kilo aan micro-organismen mee in zijn darmen. Deze leefgemeenschappen worden met de term microbioom aangeduid. Welke micro-organismen in een microbioom

i Leefomgeving van dieren, planten, micro-organismen etc.

aanwezig zijn, is grotendeels onduidelijk. Veel micro-organismen zijn niet te kweken of in zeer lage aantallen aanwezig. Ook de interacties tussen de micro-organismen onderling en met hun omgeving, zoals gastheerorganismen, zijn nog onbekend. Dat microbiële systemen van groot belang zijn, is boven elke twijfel verheven. Micro-organismen spelen onder meer een belangrijke rol bij de afbraak van organisch materiaal, in de stikstof- en de koolstofcyclus, maar ook bij de bescherming van planten, dieren en mensen tegen ziekte. De samenstelling van het microbioom van de mens lijkt een rol te spelen bij astma en diabetes. De darmflora is van invloed op het immuunsysteem van de mens.
Met de nieuwe grootschalige sequentiemethoden is het mogelijk om een microbioom in zijn geheel te sequensen en te bepalen, zonder dat daarvoor de verschillende micro-organismen geïsoleerd en gekweekt hoeven te worden. Vanwege het grote belang van microbiomen heeft een consortium van onderzoekers voorgesteld om de verschillende microbiomen binnen en buiten de mens te karakteriseren, de functie van de verschillende genen en de interacties tussen micro-organismen en hun omgeving op te helderen.[117] Hiertoe moeten nieuwe technologieën en methodieken ontwikkeld worden.

Voorheen vond genetische diagnostiek plaats door het één voor één sequensen van genen waarvan werd vermoed dat er een afwijking (mutatie) in zat. Met NGS kunnen nu in één keer veel genen tegelijk gesequenst worden in panels, exomen[j] (*whole exome sequencing*) of het hele genoom (*whole genome sequencing*). Ook een enkel gen kan sneller in kaart worden gebracht, wat tijdwinst oplevert bij het stellen van een diagnose of het uitsluiten ervan. *Whole genome sequencing* (WGS) lijkt in Nederland een vlucht te gaan nemen als '*one test fits all*' in de zin dat voor elke aandoening direct genoombreed gesequenst wordt. Na WGS wordt niet per se ook de hele genoomsequentie meteen geanalyseerd, dit kan ook gericht zijn op één gen of meerdere specifieke genen. Maar indien nodig ligt de sequentie in ieder geval al klaar voor verdere analyse. De verwachting is dat sequencing in de nabije toekomst zo goedkoop zal zijn dat het het meest doelmatig zal zijn steeds opnieuw te sequensen (scheelt opslag). Klinisch genetische centra in Nederland gaan hiertoe de krachten bundelen.[118]
Een ander voordeel van NGS is dat door de toenemende kennis over de betekenis van genetische variatie meer diagnoses genetisch onderbouwd kunnen worden. Dit kan patiënten rust geven omdat ze dan beter weten waar hun klachten of aandoening vandaan komen, ook al is niet meteen een behandeling voorhanden. Voor ouders geeft het houvast ten aanzien van de ontwikkeling van en prognose voor hun kind.

In de oncologie wordt NGS gebruikt om het DNA van de tumorcellen van de patiënt te sequensen om zo te kunnen beoordelen welke therapie de meeste kans van slagen heeft. Zo wordt onnodig behandelen met geneesmiddelen waarvoor de tumor toch niet gevoelig is vermeden, wat het behandeltraject versnelt en bijwerkingen voorkomt. Door het genetisch karakteriseren van tumoren zijn gericht geneesmiddelen ontwikkeld die aangrijpen op een specifiek defect of eigenschap van de tumor; een voorbeeld van *personalised medicine* (*zie §3.3*).
Een voordeel op termijn is de verwachting dat NGS mogelijk andere testen zal kunnen voorkomen of vervangen. Een voorbeeld hiervan is NIPT, waardoor een groot aantal invasieve prenatale testen (vruchtwaterpuncties en vlokkentesten) met het daaraan gerelateerd miskraamrisico voorkomen zal kunnen worden.
In die lijn ligt - op de wat langere termijn - ook de verwachting dat NGS ingezet kan worden in bevolkingsonderzoek, zoals de neonatale hielprik screening.[119] Hierbij moet wel gewaakt worden voor te veel optimisme (niet alle stofwisselingsziektes zijn bijvoorbeeld aan te tonen met DNA sequencing omdat niet alle aandoeningen waarop in de hielprik wordt getest

j Het exoom is het geheel van coderende sequenties (exonen; (delen van) genen e.d.) op het genoom, bij de mens is dit ongeveer 1% van het genoom.

genetisch zijn, zoals congenitale hypothyreoïdie) en moet goed nagedacht worden over de ethische en financiële consequenties. Bovendien is van belang om duidelijk te maken dat van lang niet alle genetische variaties bekend is of en in welke mate ze ziekte veroorzakend zijn.

### 3.1.3 Aandachtspunten en uitdagingen

Zoals bij iedere nieuwe technologie zijn ook aandachtspunten aan te wijzen die nadere reflectie verdienen van wetenschappers, medici, beleidsmakers, patiënten en burgers.

**Verdere kennisontwikkeling nodig**

Het is van belang te waken voor te veel geloof in en nadruk op genetische informatie. Hoewel de kennis snel toeneemt, is nog steeds heel veel niet bekend over de betekenis van genetische varianten voor ziekte en gezondheid of de hardheid van gevonden verbanden. En ziekte en gezondheid worden (op monogene aandoeningen[k] na) niet alleen door genetische factoren bepaald; omgevingsfactoren zijn minstens zo belangrijk. Dit is met name belangrijk als het gaat om advies ten aanzien van reproductieve keuzes van patiënten met dergelijke genetische varianten. Daarbij komt dat de kwaliteit en nauwkeurigheid van sequencing en met name ook de interpretatie van de sequentie-analyse nog veel beter kan en moet worden. Biobanken, zoals BBMRI en Parelsnoer, leveren een belangrijke bijdrage aan deze kennisontwikkeling.[120,121] Daarbij moet goed worden nagedacht over wie de eigenaar is of wordt van lichaamsmateriaal en de informatie en kennis die daar uit komen (zie kader De onsterfelijke cellen van Henrietta Lacks).

**De onsterfelijke cellen van Henrietta Lacks**

Biobanken en inzicht in genoomsequenties zijn onmisbaar om genen op te sporen die een rol bij ziekten spelen, of nieuwe diagnostische tools en behandelingsmethoden te ontwikkelen. Hiervoor is het noodzakelijk dat patiënten materiaal ter beschikking stellen. Daarbij komen vragen om de hoek kijken over wie de eigenaar is van het materiaal en de gegevens, wie toegang heeft tot deze informatie, voor welke doeleinden het afgestane materiaal gebruikt mag worden, en of de privacy (van de persoon maar ook van zijn of haar nakomelingen of familieleden) gewaarborgd is. Het voorbeeld van de HeLa-cellen is illustratief voor deze problematiek.[122]

De zogenaamde HeLa-cellen zijn een weefselkweekcellijn uit 1951 en afkomstig van een tumor bij Henrietta Lacks. HeLa cellen zijn de meest gebruikte cellijn in biomedisch onderzoek zonder dat de familie Lacks hiervan ooit enig voordeel (en zelfs lange tijd enige kennis) van had. Pas recent is recht gedaan aan de belangen van de nakomelingen van Henrietta Lacks. Dit gebeurde op het moment dat onder meer de volledige genoomsequentie van deze cellen gepubliceerd werd. Onderzoekers beseften onvoldoende dat dit ook haar nakomelingen zou treffen. Uiteindelijk is door het Amerikaanse *National Institute of Health* (NIH) met de familie een overeenkomst gesloten dat de gegevens beperkt toegankelijk zijn en dat een commissie, waarin ook leden van de familie zitting hebben, besluit over verzoeken tot toegang tot de informatie. Toegang tot de informatie is sowieso beperkt tot biomedisch onderzoek.

**Big data[l]**

Een ander punt is de enorme hoeveelheid data die met deze techniek wordt gegenereerd. Dat brengt technische vragen met zich mee op het terrein van algoritmeontwikkeling en statistiek reken- en opslagcapaciteit, maar ook ethisch-juridische vragen over wie eigenaar van de

k Een monogene aandoening wordt veroorzaakt door verandering(en) (mutatie(s)) in één enkel gen.

l Er bestaan geen algemeen aanvaarde definitie voor big data. Door de bank genomen wordt er veel, snel gegenereerde, complexe gegevens onder verstaan.

data is (patiënt, familie, arts, bedrijf dat de sequencing heeft uitgevoerd?), wie erbij mag (patiënt, familieleden, arts?) en wanneer en hoe lang ze bewaard blijven en waar (op USB-stick bij de patiënt, in *the cloud*, in het elektronisch patiëntendossier, in het ziekenhuis?).

**Nevenbevindingen en consent**

Met name bij *whole exome* en *whole genome sequencing* bestaat een kans op nevenbevindingen; variaties of afwijkingen die worden gevonden waar men niet naar op zoek was en die los staan van de reden waarom het onderzoek gedaan werd. Wanneer genenpanels (een set genen waarvan bekend is dat ze met een specifieke groep aandoeningen geassocieerd zijn, bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen) worden gebruikt is het risico op nevenbevindingen klein. Nevenbevindingen zijn overigens lang niet altijd klinisch relevant. Met genetische variaties bestaat echter het probleem dat niet van alle variaties bekend is wat de betekenis is. Omdat men onmogelijk van te voren het hele scala aan mogelijke nevenbevindingen en hun impact op de patiënt zelf en zijn naasten kan overzien, voldoet het klassieke *informed consent*[m] niet meer en is behoefte aan nieuwe, gelaagde consentvormen. Daarnaast is de vraag wat terug moet worden gerapporteerd naar de patiënt en wat niet.[123]
Met deze techniek vervagen ook de grenzen tussen diagnostiek, screening en wetenschappelijk onderzoek, wat gevolgen heeft voor het opnieuw contact opnemen (recontacting) met patiënten (bijvoorbeeld over nevenbevindingen), financiering van de tests en de ethische afwegingen rond het testen.

**Regelgeving**

In de reguliere, publiek gefinancierde gezondheidszorg reguleren onder meer de Wet op het Bevolkingsonderzoek en de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen aanbod en financiering van screening, diagnostiek en zorg die nu – meer dan zorg die onder de zorgverzekeringswet valt – met de mogelijkheden van sequencing te maken krijgt. In medische kringen rijst de laatste tijd regelmatig de vraag of deze wetten de innovatie van (genetische) screening en diagnostiek, waartussen de schotten vervagen, niet meer in de weg staan dan dat ze ongewenste problemen ermee reguleren.

**Publiekskennis genetica**

Een belangrijk onderliggend probleem in de samenleving is dat de kennis van genetica bij burgers en bij vele medische professionals (huisartsen, praktijkondersteuners, verloskundigen, medisch specialisten, verpleegkundigen) op dit moment tekortschiet om de betekenis van NGS goed te kunnen overzien. Dit is een belangrijk aandachtspunt omdat de consequenties van een genetische bevinding niet alleen gevolgen heeft voor de persoon in kwestie, maar mogelijk ook voor gezins- en overige familieleden, die in eerste instantie meestal niet om deze informatie hebben gevraagd.

## TOEPASSINGEN, VOORDELEN EN AANDACHTSPUNTEN IN ANDERE SECTOREN

**Toepassingen en voordelen**

NGS vindt zijn weg ook in andere sectoren. In de landbouw wordt het bijvoorbeeld ingezet om het proces van plantenveredeling te versnellen. Langere sequenties en met name 'single molecule sequencing' hebben grote voordelen bij ingewikkelde (polyploïde) genomen en meta-genomen. Daarnaast is het maken van een genenkaart veel gemakkelijker; een bijkomend voordeel naast de lagere kosten. Van tal van plantensoorten is de genoomsequentie inmiddels bepaald. Door het bepalen en het vergelijken van de genomen van verschillende variëteiten binnen een plantensoort, zijn genen geïdentificeerd die coderen voor gunstige eigenschappen, zoals bloeitijdverandering, korrelkwaliteit bij granen of afrijping bij tomaten.[124,125] Ook wordt NGS ingezet om de interacties tussen planten en micro-organismen te

m *Informed consent*: verklaring van vrijwillige toestemming voor het uitvoeren van een handeling, bv. uitgebreide diagnostiek of een operatie of deelname aan een wetenschappelijk onderzoek, nadat men over de risico's ervan is geïnformeerd

bestuderen[126], of de bodemflora te karakteriseren en te bestuderen ter verbetering van bodemkwaliteit.
Ook in de diergeneeskunde vindt NGS opgang, bijvoorbeeld bij diagnostiek van infectieziekten.[127,15] NGS wordt verder gebruikt in wetenschappelijk onderzoek naar de genetische opmaak van een grote diversiteit van organismen.
De snelle ontwikkelingen maken dat modelsystemen minder relevant worden; ieder organisme is (snel) te sequensen. Waar in het verleden een bedrijf dat aan een klein gewas werkte zich de investering niet kon permitteren om zwaar op *genomics* in te zetten, zijn de kosten geen belemmering meer. Bovendien zijn er steeds meer geannoteerde genomen - waarbij een sequentie in een database is voorzien van informatie over functie en positie in het genoom -, dus de overdracht van informatie naar andere soorten wordt ook mogelijk. Bedrijven zullen echter nog wel genomische kennis in huis moeten halen.

**Aandachtspunten**
Voor een deel kampen de hier beschreven toepassingen met dezelfde uitdagingen als de medische sector zoals reken- en opslagcapaciteit voor de data en het duiden van de informatie. Daarnaast zijn parallellen te zien tussen de discussies over privacy in de medische sector en intellectueel eigendom in met name de land- en tuinbouwbouwsector. De centrale vraag is wie eigenaar is van deze gegevens.

### 3.1.4 Stakeholder implicaties

De ontwikkeling van NGS en haar toepassingen heeft verschillende implicaties voor verschillende stakeholders en moet daarmee worden bezien in de politieke en sociaal-maatschappelijke context van ons land.

- **Patiënten:** Voor patiënten en hun familieleden zullen met NGS meer mogelijkheden voor diagnostiek beschikbaar komen en in het kielzog daarvan – zo is de verwachting – ook meer mogelijkheden voor preventie en behandeling ‘op maat’ (*zie § 3.3 personalised medicine*). Maar niet iedereen zal alles willen weten; er is het recht op niet weten en het recht op een open toekomst. Wie bepaalt waarop getest gaat worden? In de VS is een felle discussie geweest over de aanbeveling van het *American College of Medical Genetics* om bij WGS in diagnostiek standaard op ziekte veroorzakende mutaties in 57 genen met ernstige aandoeningen geassocieerde genen, te testen, ongeacht de medische vraag.[n, 128] En gevonden mutaties zouden dan ook gecommuniceerd moeten worden aan de patiënt. Inmiddels is het voorstel aangevuld met een ‘opt out’ mogelijkheid voor de patiënt.
  Vooral voor (ongeboren) kinderen geldt dat goed moet worden nagedacht over in hoeverre hun ouders voor hen moeten kunnen besluiten en beschikken over hun genetische informatie. Verder is het van belang de informatievoorziening en voorlichting zodanig in te richten dat patiënten de mogelijkheden en implicaties kunnen begrijpen en overzien. In het verlengde hiervan is het van belang na te denken over de wenselijkheid van het al dan niet opslaan van genoominformatie in het elektronisch patiëntendossier.
- **Consumenten:** Door de marktwerking in de zorg worden patiënten gestimuleerd zich als consument te gedragen om de beste zorg voor de beste prijs te krijgen. Bedrijven spelen hierop in door ook gezonde consumenten uitgebreide genetische tests aan te bieden (die vooralsnog met markers werken, maar die steeds meer met sequencing uitgevoerd zullen worden waarbij de aanbiedende bedrijven inzicht krijgen in het hele genoom van hun klanten) die claimen het risico op allerlei aandoeningen te kunnen aangeven. Kansen op aandoeningen zijn echter moeilijk te vatten. En een 10 keer verhoogd risico op een aandoening die relatief zeldzaam is maakt de absolute kans nog steeds niet groot maar kan wel veel onrust veroorzaken. Bij een jaarlijkse algemene ‘APK’ health check met de bedoeling om dingen vroeg op te sporen of zelfs te voorkomen kunnen al de nodige vraagtekens

n Prenatale en neonatale screening uitgezonderd.

worden gezet en bij een uitbreiding daarvan met een genetische analyse op vooral multifactoriële aandoeningen helemaal. Hier ligt het risico van overdiagnostiek (en overbehandeling) op de loer. Ook voor consumenten is het belangrijk dat de informatievoorziening rond sequencingtechnieken en hun (on)mogelijkheden duidelijk is. Een andere vraag voor deze stakeholders is de financiering van de test en de eventuele zorg die eruit voortvloeit; moet alles wat kan? Voornoemde overwegingen gelden ook voor *personalised medicine* (*zie § 3.3 personalised medicine*).

Wat betreft de toepassing van NGS in de plantenveredeling is het voordeel voor de consument dat de kennis over gewassen en hun groei snel toeneemt en veredeling sneller en doelmatiger gaat, resulterend in bijvoorbeeld sterkere, smaakvollere gewassen. Aan de andere kant ligt de relatie tussen genetica en voedsel gevoelig.

Toepassingen in de diergeneeskunde met betrekking tot bijvoorbeeld snellere en betere diagnostiek van infectieziekten kunnen resulteren in minder gebruik van bijvoorbeeld antibiotica en in 'schoner' vlees.

- **Medisch professionals:** NGS genereert veel data en informatie. Die moet geduid en in een context geplaatst worden. Dit zal veelal neerkomen op de medische professionals, in samenwerking met de laboratoriumspecialisten. Op dit moment nog worden de meeste vragen in relatie tot genetica in de klinisch genetische centra behandeld, maar dat zal naar verwachting al snel verbreden naar andere specialismen en zelfs naar de huisartsenpraktijk. Het is dus zaak dat zij over voldoende kennis met betrekking tot sequencing en de betekenis en onzekerheden ervan beschikken en dat is op dit moment maar de vraag.

  Een ander aspect wat NGS voor professionals met zich meebrengt is de groeiende behoefte aan 'e-lab' analisten versus de klassieke 'wet-lab' analisten. Met 'e-lab' analisten wordt gedoeld op analisten die thuis zijn in de bioinformatica om de sequencing data te kunnen verwerken, waar de 'wet-lab' analisten de monsters voorbereiden en de sequencing uitvoeren. Hiervoor zal in de hogere laboratoriumopleidingen aandacht en ruimte moeten zijn.
- **Wetenschappelijk onderzoekers:** Medisch professionals en onderzoekers zullen data moeten delen om de kennis over genetische variatie en haar betekenis voor ziekte en gezondheid te vergroten. Aan de andere kant is er het recht op privacy, op niet weten en op een open toekomst van patiënten en hun familieleden en de neiging van onderzoekers om 'op hun data te blijven zitten' vanwege publicatie- en valorisatiedruk. De vraag is dus hoe data veilig en doelmatig gedeeld kunnen worden.

  Een ontwikkeling die gaande is, is dat steeds meer (goedkope) aanbieders van sequencing in het buitenland zijn (commercieel en (semi)publiek, zoals het *Beijing Genomics Institute*). Hierbij spelen aandachtspunten als kwaliteit van sequencing, privacy ('*genome in the cloud*') en eigendom van gegevens.

  De Gezondheidsraad adviseerde in een recent signalement al om een breed maatschappelijk debat tussen de stakeholders te voeren over de wenselijkheid en consequenties van verschillende aspecten van deze technieken, waarbij het vergroten van kennis over genetica bij burgers en professionals van groot belang werd geacht.[129]

  Ook in andere sectoren is het delen van informatie over genomen, genetische variatie en de betekenis daarvan voor het fenotype van het gewas of dier belangrijk. Daar speelt niet het probleem van privacy, maar wel van intellectueel eigendom.
- **Bedrijven:** Bedrijven in zowel de gezondheidszorg als andere sectoren worden geconfronteerd met snelle ontwikkelingen op het terrein van sequencing en de data die daaruit voortkomen. Dat vraagt om besluiten rond investeringen in zelf sequensen of uitbesteden, aanbieden van diensten aan anderen dan wel het inkopen van kennis.

## 3.1.5 Conclusies

*Next generation sequencing* biedt vele mogelijkheden; van doelmatiger plantenveredeling tot snellere genetische diagnostiek voor patiënten en van het beter begrijpen van soortendiversiteit tot meer grip op de rol van bacteriën in bodemkwaliteit.

Aandachtspunten of dilemma's die over het hele toepassingsgebied van NGS naar voren komen zijn:

- Wat is de optimale balans tussen het genereren, analyseren en delen van data ter bevordering van kennisontwikkeling en medische mogelijkheden enerzijds en privacy, intellectueel eigendom en kosten anderzijds?
- Wat is de optimale balans tussen het gebruikmaken van de mogelijkheden van de mogelijkheden van NGS voor het individu en het recht van (minderjarige) familieleden hun genetische risicofactoren niet te willen weten?
- Deze twee aandachtspunten zouden aanleiding kunnen zijn om wet- en regelgeving zoals de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen, privacywetgeving en octrooirecht tegen het *genomics* licht te houden.
- Een ander breed aandachtspunt is hoe op een gebalanceerde, genuanceerde manier de kennis van publiek en professionals in alle toepassingsdomeinen van NGS over feiten en fabels over genetica, te vergroten. Verschillende partijen zouden hiertoe de handen ineen kunnen slaan, zoals ministeries, onderzoeks- en onderwijsinstellingen en bedrijven. De Gezondheidsraad adviseerde eerder deze aandachtspunten nader te adresseren middels een integrale benadering - van een zogenaamde *genome clinic* – een samenwerkingsverband van verschillende beroepsgroepen (bijvoorbeeld moleculair genetici, epidemiologen, bio-informatici, gezondheidseconomen, ethici, klinisch genetici, verschillende medisch specialisten en ook patiëntenvertegenwoordigers) en centra op het terrein van NGS en genetische diagnostiek.[129]

headlines vandaag

# Ouders vinden: genenpaspoort voor vaccins en spelaanbod op maat

Van onze verslaggever.

**Den Haag. Een aantal ouderverenigingen vraagt in een open brief in deze krant aandacht voor een mogelijke bundeling van krachten. Het genenpaspoort dat voor baby's wordt gemaakt vóór hun eerste inenting kan ook gebruikt worden voor het afstemmen van spelaanbod op de aanleg van de kinderen.**

Sinds 2025 wordt ouders aangeboden van hun baby's vóór hun eerste inenting een genenpaspoort te maken, waarin wordt gekeken welke vaccins het kind het beste kan krijgen, om de beste immuunrespons te krijgen en nare bijwerkingen zoals koortsstuipjes te voorkomen.

Nu inmiddels duidelijk is welke erfelijke factoren ten grondslag liggen aan dyslexie, dyscalculie en concentratiestoornissen kan het spelaanbod worden afgestemd op de aanleg van het kind. Daar ligt volgens de ouderverenigingen een kans. De GGD'en kunnen bij de controles op het consultatiebureau de ouders adviseren over het spelaanbod en bijhouden hoe de vorderingen zijn van het kind; een kleine uitbreiding van hun taak.

Desgewenst kan de informatie worden gedeeld met crèche of peuterspeelzaal. Wanneer het kind naar de basisschool gaat wordt de informatie (genenpaspoort, speladvies en vorderingen) overgedragen aan de school. De ouders verwachten dat veel onnodig leed op deze wijze zal worden voorkomen en dat dit het welzijn van kinderen ten goede zal komen.

## 3.2 CRISPR-CAS: SLEUTELEN AAN ERFELIJKE EIGENSCHAPPEN

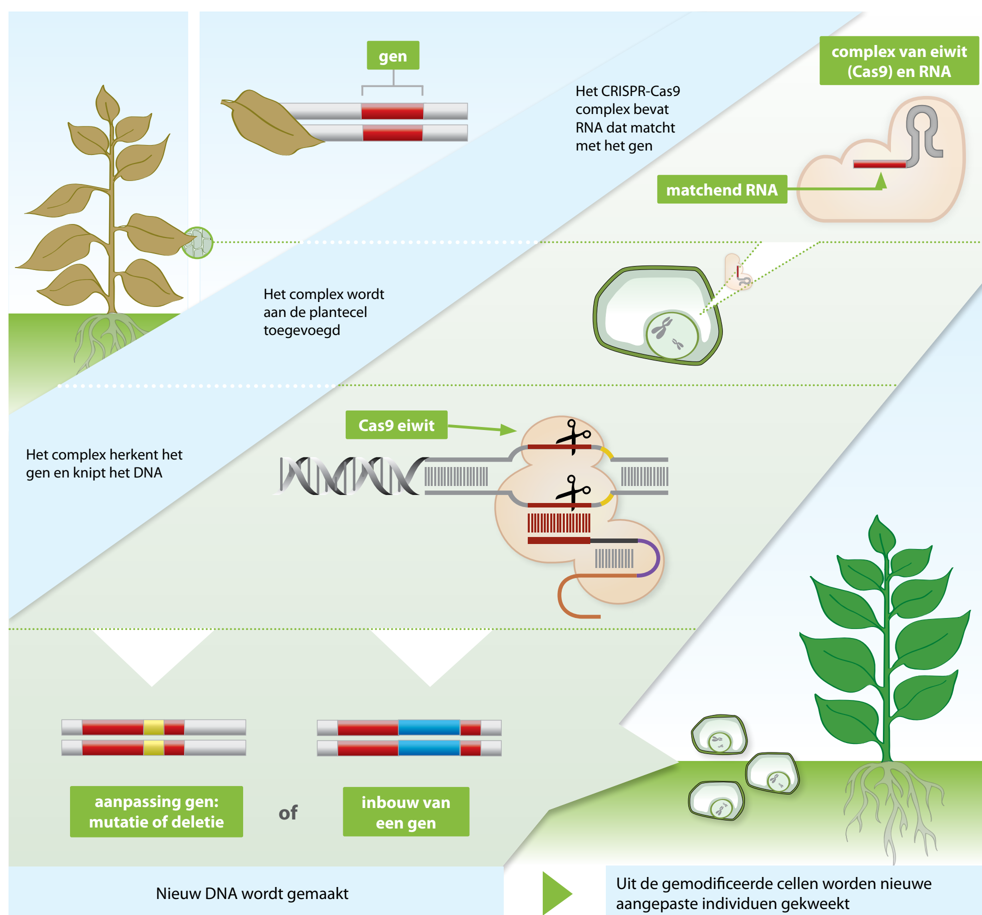
De mogelijkheden om gericht veranderingen in het genoom van dieren, planten en zelfs mensen aan te brengen, zijn in de afgelopen jaren enorm toegenomen. De laatste ontwikkeling op dit gebied is het CRISPR-Cas9 systeem dat een tot voorheen ongekende mogelijkheid biedt om genen en het genoom aan te passen. Dit opent de weg naar nieuwe typen van experimenten, producten en geneeswijzen. CRISPR is dan ook door het wetenschappelijke tijdschrift Science als de '*Breakthrough of the Year*' uitgeroepen.[130] De technologie roept echter ook vragen op over wat mogelijk en gewenst is.

### 3.2.1 Wat is CRISPR-Cas?

In de afgelopen drie jaar heeft de CRISPR-Cas9 technologie de wetenschappelijke wereld stormenderhand veroverd.[131] Met CRISPR-Cas9 is het mogelijk om gericht veranderingen in het erfelijk materiaal van dieren, planten of micro-organismen aan te brengen (genoommodificatie, *genome editing*). Het systeem bestaat uit een complex van RNA moleculen die de (complementaire) sequentie in het DNA van een organisme herkennen en eiwitten (Cas9) die vervolgens het DNA op die plek openknippen. Het is met dit systeem onder meer mogelijk om de expressie van genen te reguleren, gericht kleine veranderingen (puntmutaties) aan te brengen, (delen van) genen te verwijderen, of nieuwe genen of DNA-fragmenten op specifieke plekken in het erfelijke materiaal te introduceren (zie figuur 3). Eerdere *genome editing* technieken, zoals *oligo-directed mutagenesis*, TALEN of *Zinc fingers* zijn vergeleken met CRISPR ingewikkeld, tijdrovend en beperkt toepasbaar.[132–134]
Doordat CRISPR-Cas9 wel eenvoudig toepasbaar, snel en goedkoop is, wordt genoommodificatie een standaardtechniek in elk onderzoekslaboratorium.[135] Toepassingen van CRISPR-Cas9 duiken dan ook ongekend snel op in alle onderzoeksvelden van de biologie en de levenswetenschappen. Met behulp van CRISPR-Cas hopen onderzoekers de rol van genen bij het ontstaan van ziekten, zoals kanker beter te begrijpen, menselijke genen te repareren in verband met erfelijke ziekten, infectieziekten te bestrijden of de plantenveredeling te versnellen. De opkomst van en de mogelijkheden die CRISPR-Cas9 biedt, kan daarbij niet los gezien worden van *next generation sequencing* waardoor de noodzakelijke sequentie-informatie en inzicht in de rol van genen beschikbaar komen.

### 3.2.2 Toepassingen

Bijna dagelijks worden nieuwe toepassingen of verbeteringen van het CRISPR-Cas systeem gepubliceerd.[136] CRISPR-Cas9 is succesvol toegepast bij planten, dieren, micro-organismen en virussen. In humane stamcellen zijn genen gerepareerd, zodat door terugplaatsing van de gemodificeerde cellen ziekten bestreden kunnen worden.[137] Ook zijn CRISPR-systemen ontwikkeld om virusinfecties in mensen en in planten te bestrijden.[138] Door het CRISPR-systeem te combineren met lichtgevoelige eiwitten proberen onderzoekers het mogelijk te maken om alleen modificaties in bepaalde weefsels gedurende een bepaalde tijd te induceren (onder invloed van een lichtbundel).[139] Deze combinatie van CRISPR en *optogenetics* biedt mogelijkheden voor bijvoorbeeld bestrijding van tumoren of ingrepen in de hersenen. Voor de plantenveredeling biedt CRISPR-Cas9 grote mogelijkheden omdat veel landbouwgewassen genoomduplicaties hebben en daardoor meerdere kopieën van hetzelfde gen bezitten. Met CRISPR-Cas kunnen alle kopieën van het betreffende gen in de cel aangepast worden. Inmiddels is voor uiteenlopende plantensoorten als tarwe, rijst, tomaten, soja, tabak en populieren, aangetoond dat CRISPR-Cas9 werkt. De techniek wordt ook genoemd als nieuwe *driver* voor onderzoek naar xenotransplantatie; het transplanteren van gehumaniseerde organen uit dieren naar mensen.[140,141]
De kracht van het CRISPR-systeem blijkt onder meer uit een experiment waarbij het recordaantal van 62 sequenties van retrovirussen (PERVs) uit het genoom van een varkensembryo is verwijderd.[142]




**Figuur 3: Het CRISPR-Cas9 systeem**

## 3.2.3 Aandachtspunten en uitdagingen

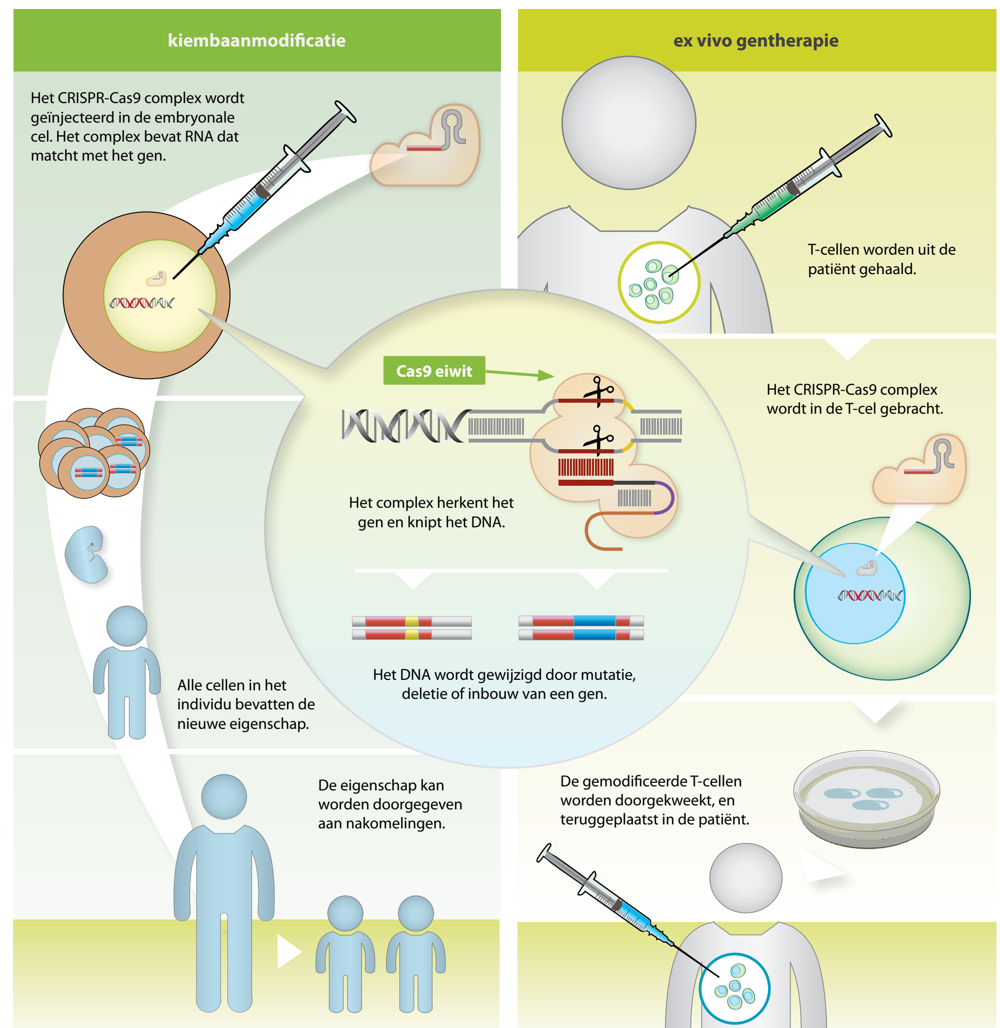
Naast de grote mogelijkheden en de kansen die CRISPR biedt, is er ook een aantal aandachtspunten en ethische vragen die deze technologie oproept.

**Technische belemmeringen die nog overwonnen moeten worden: off-target modificaties**

CRISPR-Cas dankt zijn succes aan zijn effectiviteit en eenvoudige toepasbaarheid. Het verwijderen van sequenties en het uitschakelen van genen is echter eenvoudiger dan het aanbrengen van mutaties of het inbrengen en uitwisselen van sequenties. Daarnaast moet er meer kennis over het optreden en het kunnen vermijden van zogenaamde *off-target* modificaties zijn, voordat CRISPR-Cas9 toegepast kan worden voor medische doeleinden.[143] *Off-target* modificaties worden veroorzaakt als het CRISPR-Cas9 systeem een onbedoelde plek op het DNA herkent of bindt en daar een onbedoelde verandering induceert.

Over de mate waarin *off-target* modificaties optreden is op dit moment nog onduidelijkheid. Onderzoek naar toepassing van CRISPR-Cas9 in stamcellen liet zien dat *off-target* modificaties zeldzaam zijn.[144–147] Anderzijds werd een groot aantal *off-target* modificaties gerapporteerd bij studies met menselijke embryo's.[148] Onderzoek om het CRISPR-systeem te verbeteren en *off-target* modificaties te voorkomen is in volle gang. De onderzoeksresultaten volgen elkaar snel op, waardoor dit aspect mogelijk binnenkort zelfs niet meer relevant is. Onlangs is een nieuwe variant op het CRISPR-Cas systeem ontdekt, waarbij gebruik gemaakt wordt

van het enzym Cpf1 in plaats van Cas9.[149] De voordelen van CRISPR-Cpf1 zouden zijn dat de specificiteit hoger is waarmee de kans op *off-target* modificaties aanzienlijk verminderd wordt en dat het eenvoudiger wordt om sequenties in te bouwen c.q. uit te wisselen. Dezelfde onderzoekers maakten eind 2015 bekend dat ze door veranderingen in het Cas9 eiwit aan te brengen de specificiteit van het CRISPR-systeem aanzienlijk, naar eigen zeggen dramatisch, verbeterd hebben.[150] Begin 2016 claimde een andere groep uit de VS zelfs dusdanige verbeteringen te hebben aangebracht in het systeem, dat *off-target* effecten niet meer detecteerbaar zijn.[151]




**Figuur 4: Toepassing van CRISPR-Cas bij de mens, kiembaanmodificatie en gentherapie**

## Kiembaanmodificatie

Bij de toepassingen van CRISPR in de humane geneeskunde is het van belang twee toepassingsvelden te onderscheiden. Bij toepassing in lichaamscellen (somatische cellen) worden de veranderingen in het DNA niet doorgegeven aan volgende generaties. Deze toepassing van de CRISPR- technologie wordt gezien als een verfijning van gentherapie (*zie § 3.4 gentherapie en figuur 4*). Bij toepassing van de CRISPR-technologie in cellen die betrokken zijn bij de voortplanting (geslachtscellen: eicellen of zaadcellen) of in preïmplantatie-embryo's in een vroeg stadium van ontwikkeling, kunnen de veranderingen wel worden doorgegeven aan nakomelingen. Deze vorm van de technologie wordt aangeduid met de term kiembaan(genoom)

modificatie (*human genome editing*).[o] In de EU is modificatie van het genoom in kiembaancellen bij de mens verboden.[152] Door de toegenomen technische mogelijkheden kan echter een discussie ontstaan over de wenselijkheid van dit absolute verbod.

Begin 2014 publiceerden Chinese onderzoekers dat het hun gelukt was om apen genetisch te modificeren door met behulp van CRISPR-Cas9 gerichte mutaties aan te brengen in embryo's.[153] Verschillende onderzoeksgroepen hebben aangekondigd ook gg-apen te willen maken om deze als modelsysteem voor onderzoek naar humane ziekten e.d. te gebruiken. Afgezien van de vraag of het gewenst is dat gg-apen als ziektemodelsysteem opgang gaan vinden, is hiermee ook de mogelijkheid van genetische modificatie van de mens binnen bereik gekomen. Vanuit uit technisch-wetenschappelijk oogpunt is de stap van aap naar mens klein. Begin 2015 en 2016 hebben twee verschillende Chinese onderzoeksgroepen daadwerkelijk het erfelijk materiaal in (niet levensvatbare) menselijke embryo's aangepast.[148,154] Vermoed wordt dat nog meer Chinese onderzoeksgroepen experimenteren met menselijke embryo's.[155] In het Verenigd Koninkrijk heeft een onderzoekster een vergunning gekregen om menselijke embryo's genetisch te modificeren voor onderzoek naar de oorzaken van miskramen.[156,157] De embryo's mogen niet gebruikt worden om een zwangerschap te initiëren en zullen na afloop van het experiment vernietigd worden. In Zweden is toestemming gegeven voor vergelijkbare experimenten.[158]

Behalve ethische bezwaren, speelden tot voor kort vooral praktische bezwaren tegen kiembaan(genoom)modificatie. Onduidelijk was of kiembaanmodificatie mogelijk is en daarnaast zijn de risico's van (tot nu toe) willekeurige inbouw van een ingebracht gen in het genoom van de nakomeling groot. Met CRISPR-Cas9 lijken veel van de technische bezwaren tegen genetische modificatie van de mens te vervallen. Het herstellen en voorkomen van erfelijke aandoeningen in toekomstige generaties lijkt hiermee binnen bereik te komen. Zogenaamde monogene aandoeningen (waarbij één gen betrokken is) komen als eerste in aanmerking. Aandoeningen of eigenschappen waarbij meerdere genen betrokken zijn, zijn technisch lastiger aan te pakken.

Voordat CRISPR-Cas kan worden gebruikt voor kiembaanmodificatie in mensen, is verder onderzoek noodzakelijk om te bepalen wanneer de risico's klein genoeg zijn om deze techniek toe te passen en hoe lange termijn risico's en risico's over volgende generaties kunnen worden ingeschat en meegewogen. Zo staan wetenschappers voor de uitdaging om onzekerheden weg te nemen over onder meer *off-target* modificaties, of alle cellen daadwerkelijk de modificatie bevatten (mozaïekvorming), efficiëntie en specificiteit. Onvermijdelijk brengt dit ook de vraag met zich mee in hoeverre effecten omkeerbaar of te herstellen zijn.
Onderzoek in diermodellen zoals muizen of in apen is uiteindelijk ontoereikend. In verklaringen van onder andere *The Hinxton Group* en een bijeenkomst in Washington van de Chinese, Engelse en *Amerikaanse Academy of Sciences* wordt daarom gesteld dat onderzoek naar CRISPR-Cas bij humane embryo's onder voorwaarden toegestaan moet worden.[159,160] In sommige landen is onderzoek gebruik makend van humane embryo's toegestaan. Daarbij is er een onderscheid tussen het gebruik van 'restembryo's' uit bijvoorbeeld in vitrofertilisatie (IVF) klinieken en het specifiek creëren van embryo's voor onderzoek. Omdat de beschikbaarheid en geschiktheid van humane embryo's beperkt is, is het voor het toetsen van de veiligheid van technieken zoals CRISPR-Cas in de praktijk veelal noodzakelijk om embryo's specifiek voor onderzoek te creëren.[159] Dit is in Nederland op dit moment niet toegestaan, maar in

o Kiembaanmodificatie is het modificeren van geslachtscellen of bevruchte eicellen, waardoor alle cellen van het embryo de modificatie dragen en waardoor deze modificatie kan worden doorgegeven aan volgende generaties. In de Nederlandse embryowet is een verbod opgenomen ten aanzien van modificatie van het genoom van kiembaancellen. Hierdoor valt celkerntransplantatie ter voorkoming van mitochondriële ziekten niet onder dit verbod. Om duidelijker te maken dat het om modificatie van genomisch DNA gaat, wordt in de context van toepassing van CRISPR-Cas ook wel gesproken over kiembaangenoommodificatie of kiembaangentherapie. In deze trendanalyse wordt de meer gangbare term 'kiembaanmodificatie' gebruikt.

vele landen om ons heen wel.[161,162] Voor zover bekend is het op dit moment nergens ter wereld toegestaan, om embryo's die genetisch gemodificeerd zijn in de baarmoeder te plaatsen.[163]

Het wegnemen van een deel van de technische bezwaren verlegt de focus van de discussie naar de ethische aspecten van genetische modificatie bij mensen. Een groot aantal onderzoekers heeft inmiddels hun bezorgdheid uitgesproken over deze ontwikkeling en opgeroepen tot een moratorium op kiembaanmodificatie en internationaal overleg over hoe verder te gaan.[164,165,166] In 2015 werden diverse statements uitgebracht door onder meer de *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR), *The Hinxton Group* en het *International Bioethics Committee of UNESCO* (IBC) en zijn bijeenkomsten georganiseerd in onder meer Amsterdam en in Washington om de mogelijkheden en wenselijkheid van kiembaanmodificatie te bediscussiëren.[159,160,167-170]

Bij de vraag of kiembaanmodificatie ethisch toelaatbaar is, speelt een breed scala aan overwegingen. Om te beginnen speelt de overweging in welke mate er alternatieven voor kiembaanmodificatie zijn. Voor sommige patiëntengroepen bestaan er alternatieven bij het voorkomen van de ziekte. Dit kan bijvoorbeeld door pre-implantatie diagnostiek (PGD) waarbij middels IVF en embryoselectie, alleen embryo's worden geplaatst die vrij zijn van de genetische mutatie. Naast dat dit ethische vragen oproept met betrekking tot het gebruik van (pre-implantatie) embryo's, kunnen er ook praktische problemen zijn met bijvoorbeeld de aanmaak van voldoende eicellen voor een dergelijke behandeling.
Naast alternatieven die het ontstaan van een zieke patiënt voorkomen, kan somatische gentherapie voor sommige patiënten en ziekten een alternatief zijn. Echter in de meeste gevallen zijn (somatische) gentherapiebehandelingen (nog) niet mogelijk.

Als er geen alternatieven zijn, wordt de vraag gesteld of kiembaanmodificatie toegestaan zou moeten worden. Bij het beantwoorden van die vraag speelt allereerst de effectiviteit en de veiligheid van de modificatie. Hoeveel DNA moet er gemodificeerd worden, hoe groot is de kans dat daarmee andere functies verstoord worden en zijn er mogelijke *off target* effecten? Naast de vraag naar de veiligheid spelen ook overwegingen over de last van de erfelijke aandoeningen een belangrijke rol. Immers, niet alle erfelijke aandoeningen leiden bij alle patiënten tot onoverkomelijke beperkingen en de ernst van de afwijking en draagkracht verschillen.
Omdat het hier gaat om mensen die 'er nog niet zijn' en dus niet voor zichzelf kunnen spreken is het een belangrijk discussiepunt wie het recht heeft om te bepalen welke erfelijke afwijkingen 'ernstig genoeg' zijn om kiembaanmodificatie voor toe te passen. Wie mag bepalen welke toekomst 'voldoende gezond' is? Zijn dat de toekomstige ouders, hebben de behandelaars een verantwoordelijkheid of dient de overheid regels te stellen?
Op de achtergrond speelt daarbij de overweging dat wat begint als het veranderen van enkele ernstige genetische afwijkingen zich zou kunnen ontwikkelen tot het bevorderen van allerlei specifieke gewenste eigenschappen. Het lijkt dan ook dat de discussie over mensverbetering, *human enhancement*, onlosmakelijk verbonden is met de discussie over kiembaanmodificatie. Overigens speelt die discussie feitelijk gezien ook al bij embryoselectie.
Ten slotte spelen ook bredere maatschappelijke overwegingen in het ethische debat een grote rol.
Er zijn grote zorgen over de wenselijkheid van deze ontwikkelingen vanuit een maatschappelijk rechtvaardigheidsperspectief.[171,172] Deze wetenschappelijke mogelijkheden ontwikkelen zich binnen bestaande (internationale) maatschappelijke machtsverhoudingen en die zullen de richting van deze ontwikkelingen mede bepalen. Kiembaanmodificatie – zo is de angst bij deze overwegingen – zal de bestaande problemen en verschillen tussen mensen op lokaal, regionaal en internationaal niveau vergroten. De vrees is dat het hier gaat om dure technologische oplossingen die voor slechts een beperkt aantal mensen toegankelijk zal zijn en een beperkt aantal mensen dat hun nageslacht door *human enhancement* nog meer competitieve voordelen geeft. Maar de nieuwe ontwikkelingen worden ook positief beschouwd en stemmen onder andere patiënten hoopvol over de toekomst (zie kader publieksopinie en kiembaanmodificatie).

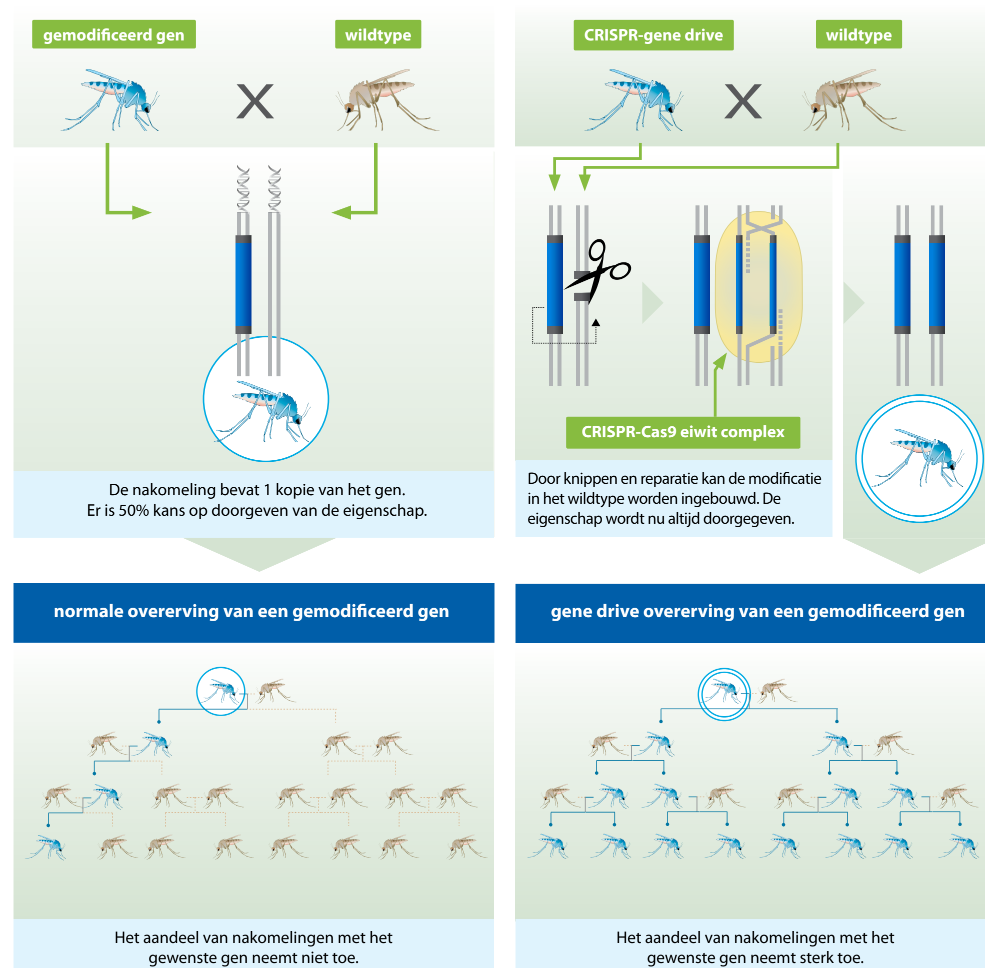
**Publieksopinie en kiembaanmodificatie**
Een positief beeld over kiembaanmodificatie komt naar voren uit een opiniepeiling onder een groep van 1000 kijkers van het wetenschapsprogramma 'De Kennis van NU'.[173] Uit dit, overigens niet-representatieve, publieksonderzoek blijkt dat een ruime meerderheid (85%) van de deelnemers hun DNA zou laten aanpassen om een erfelijke ziekte te voorkomen. Men is voorzichtiger wanneer het om het aanpassen van het DNA van nakomelingen gaat; 65% van de deelnemers zou hun kind voor de geboorte laten modificeren om een ziekte te voorkomen. De deelnemers zijn veel minder enthousiast over het aanpassen van DNA om ziekteresistentie te verkrijgen (30%) of intelligentie te verhogen (15%).

De vraag is dan ook of de mogelijke risico's van kiembaanmodificatie en de genoemde ethische bezwaren dusdanig zwaar zijn dat ze opwegen tegen de mogelijkheid om de overdracht van erfelijke ziekten tegen te gaan en de kinderwens van dragers van erfelijke ziekten mogelijk te maken? Een simpel ja/nee antwoord op de vraag of kiembaanmodificatie geoorloofd of zelfs wenselijk is vanuit ethisch maatschappelijk perspectief, lijkt dus niet zomaar te geven. De ethische discussie gaat daarom ook over de grenzen met betrekking tot wat wel en niet toelaatbaar is en hoe dat bepaald kan worden, waar een lijn getrokken moet of kan worden tussen genezing en *enhancement*, en of er een moreel verschil is in de hoeveelheid DNA of het aantal genen dat gewijzigd wordt in een mens en of deze nieuwe technologie bestaande maatschappelijke tegenstellingen en onrechtvaardigheden vergroot en sterker trans-generationeel maakt.

De Nederlandse overheid zal moeten bekijken in hoeverre de nationale regelgeving is toegesneden op deze ontwikkelingen. Daarnaast zal zij moeten nadenken over hoe om te gaan met internationale verschillen. In de EU is kiembaanmodificatie bij de mens verboden. In sommige andere landen is de regelgeving meer ambigu of is er zelfs geen regelgeving op dit gebied.[174] Indien kiembaanmodificatie technisch mogelijk wordt, kan bij handhaving van het verbod in Nederland medisch toerisme ontstaan naar landen waar het wel is toegestaan of waar zonder regelgeving met deze toepassing wordt gewerkt. Maar ook als kiembaanmodificatie voor bepaalde medische doeleinden in Nederland toegestaan zou worden, kan 'medisch toerisme' voor *enhancement* niet uitgesloten worden.

**Gene drives: ingrijpen in het ecosysteem**
Een toepassing van CRISPR waarbij zowel de kracht als de mogelijke risico's van de techniek naar voren komen, is de CRISPR-*gene drive* (ook wel aangeduid als *mutational chain reaction*). Het inbrengen of veranderen van een genetische eigenschap in een populatie kan in sommige situaties gewenst zijn, zoals muggen die dusdanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze geen malaria meer kunnen overbrengen (zie kader Muggen die geen malaria verspreiden). De vraag is echter hoe een dergelijke eigenschap in een populatie ingebracht kan worden op een dusdanige wijze dat de meeste tot alle individuen de gewenste modificatie bevatten. Normaliter bevat slechts een deel van de nakomelingen van een gemodificeerd organisme het ingebrachte of gemodificeerde gen. De snelheid en de schaal van introductie van een eigenschap is daarmee gekoppeld aan het aantal losgelaten gemodificeerde individuen ten opzichte van de wilde populatiegrootte. Dit vormt een belemmering voor de introductie van gewenste eigenschappen. Vanuit dat oogpunt wordt al langer onderzoek gedaan naar zogenaamde '*gene drive*' mechanismen die ervoor kunnen zorgen dat een modificatie zichzelf verspreidt.[175] In het verleden zijn verschillende systemen met beperkt succes ontwikkeld.[176] Recentelijk is geschetst hoe CRISPR-Cas9 hiervoor ingezet zou kunnen worden.[177] Door een CRISPR-Cas complex in het doelgen in te bouwen, wordt in elke kopie van het betreffende gen op het genoom de gewenste verandering aangebracht en ook op elk chromosoom het CRISPR-complex ingebouwd. Elke nakomeling zal hierdoor vervolgens het CRISPR-complex bevatten en ook weer doorgeven aan elke volgende individuele nakomeling van de volgende generatie. Op deze wijze verspreidt in theorie de genetische verandering door de gehele populatie en verdwijnt op termijn het 'wildtype' gen (zie figuur 5). Bij gebruik van een

*gene drive* zou dus in theorie volstaan kunnen worden met het los laten of introduceren van een beperkt aantal genetisch gemodificeerde individuen om de gehele populatie aan te passen.




**Figuur 5: Werkingsmechanisme van *gene drives* in insecten**

**Muggen die geen malaria overbrengen**

Muggen brengen tal van virussen en parasieten over naar de mens, waaronder malaria. Malaria wordt veroorzaakt door de parasiet *Plasmodium*. De levenscyclus van deze eencellige parasiet speelt zich deels af in de geïnfecteerde mug en de mens. Malaria is wereldwijd een van de ernstigste infectieziekten en komt vooral voor in Azië en Afrika. In 2015 overleden naar schatting 438.000 mensen aan malaria, vooral kinderen. De bestrijding van malaria richt zich op vermindering van de infectiedruk door bespuitingen met insecticiden, het gebruik van klamboes en het beschikbaar maken van geneesmiddelen. Wetenschappers zijn erin geslaagd genen te vinden waardoor de mug de parasiet niet langer overdraagt naar de mens. Een methode om deze genen in de populatie te verspreiden ontbrak echter. Met behulp van CRISPR-Cas bleek het echter mogelijk om een *gene drive* systeem te ontwikkelen voor de muggensoort *Anopheles stephensi*, waarbij > 98% van de nakomelingen de 'resistentie' genen bevatten.[178] *A. stephensi* is de belangrijkste overbrenger van malaria in India. De onderzoekers hebben vooralsnog geen plannen om het systeem in veldproeven te testen, maar wachten de maatschappelijke discussie over de toelaatbaarheid van dit soort experimenten af.

CRISPR-*gene drive* systemen mogen grote voordelen bieden voor verspreiding van een gewenste eigenschap door een wilde populatie, er zijn ook risico's mee gemoeid.[179] Immers, een gen of veranderde eigenschap kan zich mogelijk door kruising onbedoeld in een andere soort of populatie vestigen. De eigenschap zal zich vervolgens door de populatie verspreiden en handhaven, zonder dat dit tegengegaan lijkt te kunnen worden. Mogelijkerwijs kan met deze techniek een organisme zelfs uitgeroeid worden (zie kader Uitroeien van ziekteverwekkers of exoten).[180]

Onderzoekers waarschuwen dan ook voor de risico's van deze techniek.[181] Ontsnapping uit laboratoria van bijvoorbeeld gemodificeerde insecten zouden grote gevolgen kunnen hebben[182], sommigen wijzen zelfs op het risico van bioterrorisme en vinden dat er richtlijnen moeten komen voor wat wel en niet gepubliceerd mag worden in wetenschappelijke tijdschriften.

Andere onderzoekers plaatsen kanttekeningen bij de veronderstelde risico's van *gene drive* systemen.[183] Ze wijzen erop dat op dit moment alleen voor gist, fruitvlieg en muggen onder laboratoriumcondities is aangetoond dat een *gene drive* systeem werkt.[184] Dit zijn organismen met een snelle reproductie en een korte generatietijd. Voor organismen die hieraan niet voldoen, zoals zoogdieren, is het de vraag of *gene drive* systemen effectief zullen zijn. Ook bij planten zal een CRISPR *gene drive* systeem minder effectief zijn, omdat het onderliggende mechanisme van recombinatie bij planten minder effectief werkt. Daarnaast is het de vraag of een *gene drive* systeem zich daadwerkelijk kan verspreiden in een natuurlijke populatie; dit zal onder meer afhangen van de fitness van de ggo's ten opzichte van de wildtype organismen, de ruimtelijke genetische structuur van de natuurlijke populatie en de stabiliteit van de betrokken genen. Bekend is dat 'resistentiemechanismes' binnen enkele generaties de kop op kunnen steken, waardoor verdere verspreiding in de populatie belemmerd wordt.[176] Als de verandering die geïntroduceerd wordt met het *gene drive* systeem een nadelig effect heeft op de fitness en reproductie van het organisme, zal de eigenschap zich niet of minder snel verspreiden, omdat het aantal nakomelingen van de wildtype individuen groter zal zijn. Bij zeer nadelige effecten op de fitness zal de '*gene drive*' zelfs uit de populatie verdwijnen.[185] Dit kan alleen gecompenseerd worden door grote aantallen gemodificeerde individuen te verspreiden. Indien de verandering een gunstig effect heeft op de fitness en reproductie, zal het tot een versnelde verspreiding leiden, zoals bij alle fitness verhogende eigenschappen. De efficiëntie van *gene drive* systemen is verder afhankelijk van het CRISPR RNA molecuul en de te modificeren sequentie. In muggen is een efficiëntie variërend tussen de 24 en 90% vastgesteld.[186]

De ontwikkelingen op dit gebied gaan snel en op dit moment is het lastig te voorzien wat het daadwerkelijke potentieel van *gene drives* is. Onderzoekers hebben bijvoorbeeld de efficiëntie van *gene editing* in planten kunnen verhogen door CRISPR-Cas9 met een gg-virussysteem te combineren.[187] Theoretisch is het ook mogelijk om een *gene drive* systeem in een gg-virus in te bouwen dat zich door een populatie kan verspreiden. Hierdoor zouden barrières als lage reproductie of lange generatietijden van de betreffende soort overwonnen kunnen worden.

**Uitroeien van ziekteverwekkers of exoten**

In theorie kan een *gene drive*-systeem ook ingezet worden om populaties (grotendeels) va ziekteverwekkers of invasieve exoten uit te roeien. Onderzoekers hebben bekend gemaakt dat ze een CRISPR-Cas gene-drive systeem voor de mug *A. gambiae* hebben ontwikkeld waardoor vrouwtjesmuggen onvruchtbaar worden.[188] In theorie zou hierdoor de populatie muggen tot een dusdanig laag niveau worden teruggedrongen dat geen malaria-overdracht meer plaatsvindt. Invasieve exoten kunnen grote economische en ecologische schade aanrichten, zoals de muskusrat in Nederland, de reuzenpad (*cane toad*) in Australië of de rat op Pacifische eilanden. Dergelijke exoten worden nu bestreden door natuurlijke vijanden uit te zetten, of door bejaging. In het verleden hebben onderzoekers voorgesteld om *gene drive* systemen te ontwikkelen en in te zetten om invasieve exoten te bestrijden. De technische mogelijkheden ontbraken hiervoor echter en het bleef bij een theoretische gedachte-oefening. Door CRISPR verandert dit mogelijk. Aan het inzetten van een *gene drive* systeem om een invasieve exoot te

bestrijden, kleven echter ook grote risico's vanwege mogelijke verspreiding naar andere gebieden. Konijnen worden bijvoorbeeld in Australië als ongewenste dierplaag gezien, terwijl de teruggang van de konijnenpopulatie in Spanje een bron van zorg is.

De *US National Academy of Sciences, Engineering, and Medicin*e heeft het voortouw in de discussie over *gene drives* genomen met de oprichting van een werkgroep[189] en de organisatie van een aantal bijeenkomsten, teneinde een balans te vinden tussen de voordelen en de risico's die deze techniek met zich meebrengt.

**Regelgeving**

De regelgeving in Europa en Nederland is niet toegesneden op nieuwe technologische ontwikkelingen zoals CRISPR-Cas9.[132,190] Door de wetenschappelijke ontwikkelingen wordt de toepasbaarheid en consistentie in de EU ggo-regelgeving ondergraven.

In de EU Richtlijn 2001/18 staat dat producten of organismen onder de ggo-regelgeving vallen indien het genetisch materiaal van een organisme wordt veranderd op een wijze die van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is (dit wordt als proces-gebaseerde regelgeving aangeduid).[191] In de Richtlijn wordt verder verwezen naar een aantal technieken die leiden tot genetische modificatie. Een aantal andere technieken en hun producten, waaronder (klassieke) mutagenese met behulp van chemicaliën en radioactieve straling, zijn vrijgesteld omdat deze ruim voor de ggo-regelgeving al toegepast werden. Of een organisme al dan niet onder de ggo-regelgeving valt, heeft grote consequenties (zie kader Regelgeving bepaalt succes innovaties in de biotechnologie). Als het onder de ggo-regelgeving valt, moet een uitgebreid veiligheidsdossier opgebouwd worden voordat het op de markt gebracht wordt. Hiermee zijn aanzienlijke kosten gemoeid, voor gg-gewassen bedragen deze vele miljoenen die alleen zijn op te brengen door grote bedrijven.[192,193]

**Regelgeving bepaalt succes innovaties in de biotechnologie**

Of een toepassing al dan niet onder de juridische definitie van genetische modificatie valt, heeft grote consequenties. Indien een commerciële toepassing onder genetische modificatie valt moet een risicoanalyse en veiligheidsonderzoek uitgevoerd worden. De tijd en kosten die hiermee gemoeid zijn, zijn aanzienlijk. De dossieropbouw voor toelating van een gg-gewas in de EU wordt geschat op ca 5,5 jaar en 32 miljoen euro.[193] Voor gewassen die niet onder de ggo-regelgeving vallen, hoeven deze kosten niet gemaakt te worden. Dit betekent dat voor de toelating voor de import van een herbicidetolerant gg-gewas een toelatingsbeoordeling doorlopen moet worden en de producten geëtiketteerd moeten worden, terwijl een herbicidentolerant gewas verkregen via klassieke mutagenese, zonder tussenkomst op de markt gebracht kan worden. De ggo-regelgeving is daarmee een 'driver' voor de technologische ontwikkelingen in met name de agrosector geworden.

Daarnaast is te zien dat de ggo-regelgeving zo veel mogelijk ontweken wordt, mede met behulp van de nieuwe technologische mogelijkheden. Zo is het voordeliger om met klassieke technieken willekeurig mutaties in het genoom van bacteriën aan te brengen en met behulp van de nieuwe sequentiemogelijkheden vervolgens de juiste gemuteerde bacterie te zoeken uit de vele honderden kandidaten, dan gericht de gewenste mutatie aan te brengen.

Sommige CRISPR-toepassingen lijken op basis van de EU Richtlijn onder de ggo-regelgeving te vallen. Echter, indien met CRISPR alleen mutaties of deleties in een genoom worden aangebracht, is het eindresultaat hetzelfde als bij klassieke mutagenese of van nature voorko-

mende mutaties. Maar bij klassieke mutagenese worden tal van willekeurige deleties en herschikkingen in het genoom aangebracht, terwijl bij CRISPR-Cas alleen gerichte mutaties worden aangebracht, dit maakt deze techniek veiliger.[194]

Onlangs is aangetoond dat het mogelijk is om veranderingen in het genoom van onder meer sla en rijst aan te brengen, zonder de CRISPR-genen en sequenties in het plantengenoom in te bouwen, of zelfs maar gebruik te maken van DNA.[195] Onduidelijk is of een dergelijke toepassing van CRISPR onder de ggo-regelgeving valt. De Zweedse *Board of Agriculture* bracht onlangs naar buiten dat zij bepaalde veldproeven met CRISPR-Cas9 gemuteerde *Arabidopsis* planten niet als vergunningplichtig onder de ggo-regelgeving beschouwden omdat de planten geen vreemd DNA bevatten.[196]

Deze problematiek geldt niet alleen voor gewassen. Het is de vraag waarom een met CRISPR genetisch gemodificeerde cel die in een mens wordt teruggeplaatst onder de ggo-regelgeving moet vallen. Daarnaast kan CRISPR ook worden toegepast als geneesmiddel om de expressie van een gen te beïnvloeden door aan de sequentie te binden, maar deze niet te modificeren. Dit is vergelijkbaar met geneesmiddelen die een effect hebben op genexpressie. Aangezien er geen veranderingen in het genoom worden aangebracht, is het onlogisch dat de ggo-regelgeving van toepassing zou zijn.

**Intellectueel eigendom**

De situatie rond het intellectueel eigendom van CRISPR-Cas9 is nog niet uitgekristalliseerd.[197,198] In 2014 is een eerste octrooi voor een CRISPR-Cas9 toepassing toegekend.[199] Verschillende andere instituten en wetenschappers hebben ook octrooiaanvragen ingediend over de technologie, of toepassingen hiervan. Waarschijnlijk zijn er veel meer octrooiaanvragen die nog niet gepubliceerd zijn.[197] Op dit moment dreigt een 'patentoorlog' tussen enerzijds de *University of Berkeley*, en anderzijds het *Broad Institute* en *MIT*.[200] Beide groepen hebben ook concurrerende bedrijven opgericht. Eén van die bedrijven heeft een alliantie met een multinational gesloten door cross-licentie van elkaars patenten over CRISPR-Cas9.[201] Hoe het octrooilandschap zich gaat ontwikkelen is nog onzeker. Er moet bijvoorbeeld rekening mee gehouden worden dat eerder ingediende octrooiaanvragen op vergelijkbare technologieën of werkingsmechanismen van invloed kunnen zijn op de intellectuele eigendomssituatie van CRISPR-Cas. Ook de ontwikkeling en het al dan niet octrooieren van vergelijkbare technologieën of verbeteringen op het CRISPR-Cas9 systeem, zoals het CRISPR-Cpf1, kan van grote invloed zijn op het octrooilandschap.

Onzekerheid over intellectueel eigendom of beheersing van de technologie door één of enkele personen of organisaties kan remmend werken op de implementatie van de technologie en ertoe leiden dat commerciële toepassingen langer op zich laten wachten dan nu verwacht. Het kan ook vragen of maatschappelijke weerstand oproepen, of een potentieel zo belangrijke technologie in de handen mag zijn van een kleine groep van wetenschappers, instituten of bedrijven.

**Innovatie**

De CRISPR-Cas techniek is in het werkveld omarmd als snelle en eenvoudige methodiek voor genoommodificatie bij zowel prokaryote (bacteriën etc.) als eukaryote (planten, dieren etc.) organismen[p] en in zowel het medische als landbouwkundige onderzoek. Ook biedt de techniek grote mogelijkheden voor industriële productie ('witte biotechnologie') vanwege de mogelijkheid om productieorganismen te verbeteren. CRISPR-Cas wordt ook gezien als een onmisbare

p Prokaryote organismen (zoals bacteriën) hebben geen celkern of duidelijke organellen. Hun DNA drijft los in de cel. Eukaryote organismen (planten, dieren, de mens) hebben cellen met een duidelijke celkern, waarin het DNA is opgeborgen. Daarnaast hebben ze verschillende organellen, die onder meer voor zorgen voor de energievoorziening (mitochondriën) en aanmaak van eiwitten (ribosomen, endoplasmatisch reticulum).

techniek voor het opkomende veld van de synthetische biologie.[202–204] CRISPR zal daardoor een belangrijke rol gaan spelen in de innovatie over de gehele breedte van de biotechnologie. Dit brengt ook aanzienlijke economische implicaties met zich mee. Indien toepassingen van CRISPR binnen Europa anders beoordeeld (lees: vallend onder de ggo-regelgeving) worden dan buiten Europa, kan dit ertoe leiden dat zowel commerciële als onderzoeksactiviteiten verdwijnen uit de EU. Dit zal de gehele biotechnologiesector, inclusief de medische sector treffen.

**Handelsproblematiek**
In onder meer de Verenigde Staten is besloten om gewassen waarin gerichte mutaties zijn aangebracht niet als ggo te beschouwen of onder regelgeving te laten vallen.[205] Hetzelfde geldt voor een met CRISPR-Cas9 gemaakte niet bruin verkleurende champignon.[206] Indien de EU besluit dat dit wel ggo's zijn en dus als zodanig geëtiketteerd moeten worden, kan dit tot importproblemen leiden. Aangezien de gewassen in de VS niet als ggo gezien of geregistreerd worden en de gewassen of hun producten niet te onderscheiden zijn van conventionele gewassen, zullen ze bij import (mogelijk) niet als ggo-geëtiketteerd worden. Daarmee komt de keuzevrijheid van de Europese consument in het geding en de geloofwaardigheid van het overheidsbeleid onder druk te staan. Daarnaast is het de vraag hoe met deze verschillen van inzichten over de status van dit soort organismen en producten in de *Transatlantic Trade & Investment Partnership* (TTIP) onderhandelingen omgegaan moet worden.

### 3.2.4 Stakeholder implicaties
CRISPR-Cas toepassingen hebben verschillende implicaties voor de diverse stakeholders.

- **Patiënten:** Voor patiënten die leiden aan erfelijke aandoeningen, ontstaan zowel nieuwe mogelijkheden als vraagstukken over hun eigen behandeling en die van eventueel nageslacht.
- **Risicobeoordelaars:** Hoe moeten de kansen die *gene drives* bieden om plagen en door insecten overgedragen ziekten te bestrijden, afgewogen worden tegen de risico's voor ecosystemen? Moet hier een nut-risico afweging plaatsvinden of het in de EU wettelijk verankerde principe van verwaarloosbaar klein risico?
- **Industrie:** De mogelijkheden die CRISPR biedt, brengen grote kansen met zich mee. Zolang er geen duidelijk oordeel van de Nederlandse overheid en de EU is over de status van deze techniek en haar toepassingen is investeren in deze ontwikkelingen echter riskant. Indien besloten wordt dat het onder de ggo-regelgeving valt, ontstaat een ongelijk speelveld met de industrie buiten de EU. Bedrijven zullen overwegen of verplaatsing van hun *research and development* (R&D) naar buiten de EU een optie is. In een dergelijke situatie zullen handelsondernemingen en importerende en verwerkende bedrijven zich moeten wapenen tegen aansprakelijkheid en imagoschade, omdat controle en detectie van producten die buiten de EU als niet-ggo beschouwd worden, nagenoeg onmogelijk is.
- **EU en Nederlandse overheid:** Aanpassing van de ggo-regelgeving, dan wel een besluit of bepaalde toepassingen en hun producten wel of niet onder de huidige ggo-regelgeving vallen, is noodzakelijk. De consequenties van een dergelijk besluit zijn groot. Naast mogelijke handelsproblemen met onder meer de VS, komt ook de geloofwaardigheid van de overheid op het spel te staan. Veel van de producten zijn niet te onderscheiden van natuurlijke organismen of producten en bij import dus niet herkenbaar als vallend onder de EU ggo-regelgeving. Ook staat de overheid voor de vraag hoe in de TTIP-onderhandelingen omgegaan moet worden met de verschillen van inzichten in o.a. de VS en de EU over wat een ggo is.
  Kiembaanmodificatie bij de mens is thans niet toegestaan in Europa.[152] Door de nieuwe mogelijkheden en de ontstane maatschappelijke discussie wordt de overheid met de vraag geconfronteerd of kiembaanmodificatie in sommige gevallen toegestaan moet worden, en zo ja voor welke toepassingen en onder welke voorwaarden. Moet een onderscheid gemaakt worden tussen het verhelpen van erfelijke ziekten en *human enhancement* en zo ja, waar ligt de grens?

### 3.2.5 Conclusies

CRISPR-Cas is een nieuwe techniek voor genoommodificatie die ongekend snel geadopteerd is binnen het wetenschapsveld van de biotechnologie. Genoommodificatie wordt hiermee een standaardtechniek voor elk onderzoekslaboratorium binnen de levenswetenschappen. De technologie is nog nieuw en in de toekomst zullen nog niet voorziene toepassingen ontwikkeld worden. De potentie van de CRISPR-technologie is groot bij bestrijding van ziekten, voor de industriële productie (biobased economie), versnelling van de veredeling, het beter begrijpen van de genetische basis van mechanismen in mens, dier en plant.

Een drietal overkoepelende issues speelt bij deze trend:

- De technisch-juridische basis van de Europese ggo-regelgeving is door de technologische ontwikkelingen achterhaald. Aanpassing of herziening van de regelgeving is dringend gewenst. Hierbij staan de vragen wat genetische modificatie is, en wanneer en waarom organismen of producten onder de EU ggo-regelgeving vallen, centraal.
- Ethische vragen over de toelaatbaarheid van bepaalde toepassingen van deze techniek zoals kiembaanmodificatie, het gebruik van gg-apen als ziektemodel, of ingrijpen in het ecosysteem door een organisme bewust (nagenoeg) uit te roeien.
- Bij wie berust het intellectueel eigendom van deze techniek en mag een potentieel zo belangrijke technologie in de handen zijn van enkele wetenschappers, instituten of bedrijven?

nieuws

**Zo vader zo zoon?**
**IADA kondigt dopingcontrole op familie aan.**

In 2025 werd kiembaanmodificatie (genome editing) wereldwijd toegestaan in families met ernstige erfelijke aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, cystic fibrose en spierdystrofie van Duchenne.

Helaas is het International Anti-Doping Agency (IADA) informatie toegekomen waaruit blijkt dat het buiten de EU en de VS met de regels rond genome editing niet zo nauw wordt genomen. Genome editing wordt volgens die informatie ook toegepast voor 'enhancement' van kinderen. Toekomstige ouders laten het DNA in geslachtscellen dusdanig modificeren dat hun kinderen de optimale genetische opmaak meekrijgen voor een fenomenale sportcarrière.

Het IADA kan dan ook niet anders dan voortaan sporters én familieleden (ouders, ooms, tantes, grootouders) te controleren op genome editing. Dit wordt gedaan door wangslijmvlies van sporters en familieleden af te nemen en de DNA sequenties met elkaar te vergelijken.

Deze vorm van dopingcontrole is een toevoeging op de al bestaande controles op gebruik van verboden middelen.

## 3.3 PERSONALISED MEDICINE: PREVENTIE, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING OP MAAT

In de trendanalyse biotechnologie van 2007 werd de term '*personalised medicine*' nog niet gebruikt, maar de contouren ervan werden al wel zichtbaar in de trends met betrekking tot de verwachte toename van mogelijkheden voor genetische diagnostiek en de betekenis van etniciteit voor onder andere genetische diagnostiek en (genetisch) bevolkingsonderzoek. Twee jaar later werd *personalised medicine* als zodanig als trend opgenomen. De reden dat het in de voorliggende trendanalyse wederom is opgenomen is dat de grote vlucht die het sequensen van ons DNA heeft genomen ook de mogelijkheden van en de discussie over *personalised medicine* een nieuwe impuls heeft gegeven.

### 3.3.1 Wat is personalised medicine?

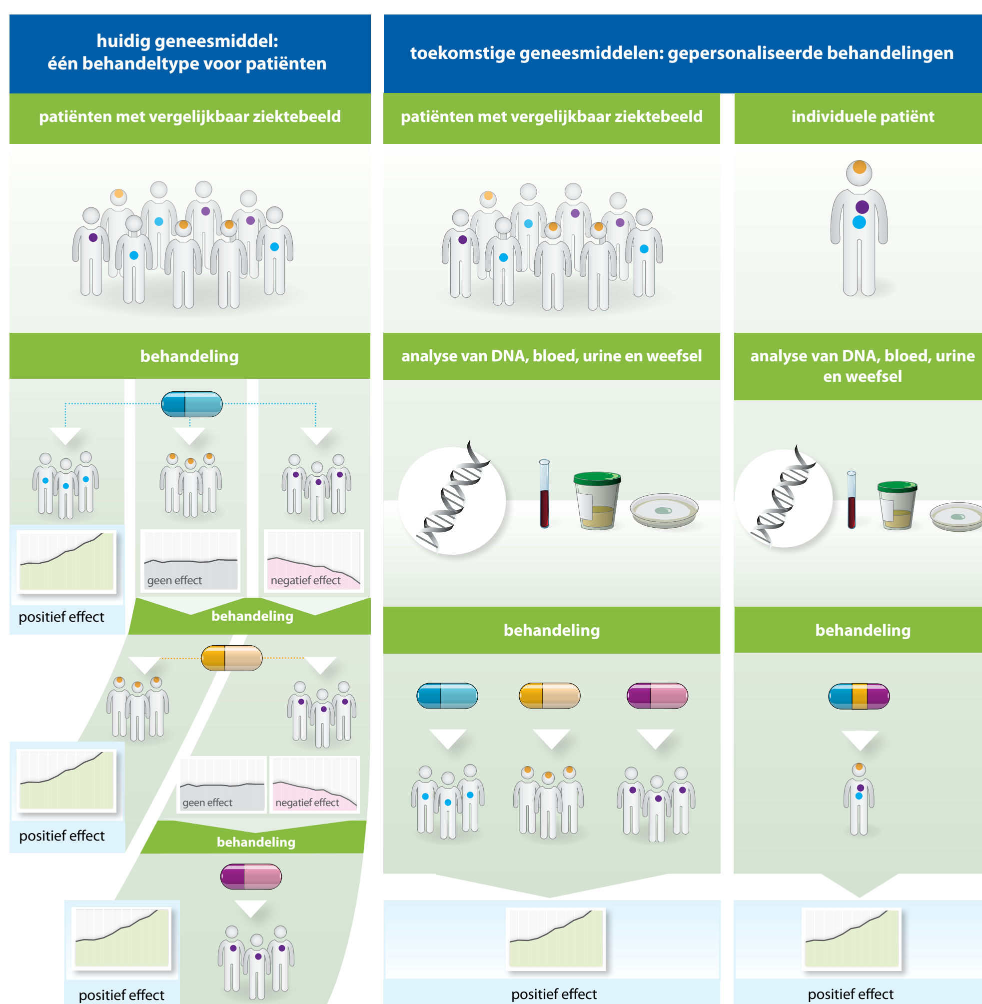
*Personalised medicine* is geen nieuw begrip. Hippocrates stelde al dat het belangrijker is te weten welke persoon een ziekte heeft dan welke ziekte de persoon heeft; de geneeskunde gaat per definitie over het genezen van individuele patiënten. In de loop der tijd heeft de arts steeds meer diagnostische gereedschappen tot zijn beschikking gekregen om de patiënt gericht te kunnen behandelen, zoals bloedanalyses en beeldvormende technieken. Met de opkomst van technieken waarmee in korte tijd de volledige genetische opmaak van de patiënt en zijn zieke weefsels (denk aan tumoren) in kaart kan worden gebracht, zijn de mogelijkheden echter snel toegenomen en kreeg de term *personalised medicine* een nieuwe dimensie. In de trendanalyse van 2009 werd *personalised medicine* omschreven als '*de trend in de geneeskunde dat behandelingen steeds meer voor kleinere groepen patiënten ontwikkeld worden en dat steeds meer gezocht wordt naar individuele moleculair biologische kenmerken die aanwijzingen vormen voor de succeskans van een behandeling*'.[207] Een term die ook veel gebruikt wordt is *precision medicine*. In het in januari 2015 door president Obama gelanceerde '*Precision Medicine Initiative*' wordt dit als volgt omschreven: '*Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person*'.[208,q] Het komt er kortom op neer behandelingen heel precies in te kunnen zetten, afgestemd op de specifieke (genetische) opmaak, leefstijl en sociale context van de individuele patiënt (zie figuur 6). In dit verband werd in 2014 de term *individualized medicine* voorgesteld.[209]

### 3.3.2 Toepassingen

*Personalised* of *precision medicine* heeft de afgelopen jaren weer een flinke boost gekregen vanwege de snelle ontwikkelingen op het terrein van sequencing en de brede toepassing daarvan voor het in kaart brengen van DNA-opmaak, genexpressie en –regulering (waaronder epigenetica[210]), stofwisseling en darmflora. Verwacht wordt dat met de daarmee gepaard gaande kennisontwikkeling over ziekte en gezondheid nieuwe preventieve interventies, behandelingen en geneesmiddelen ontwikkeld kunnen worden. Een voorbeeld van *personalised medicine* is kankerbehandeling afgestemd op de genetische opmaak van tumorweefsel (*zie § 3.1 Next generation sequencing*) Ter ondersteuning van het onderzoek rond *personalised medicine* heeft NWO vanuit haar programma NWO-groot begin 2016 zeven aanvragen voor vernieuwende wetenschappelijke apparatuur gehonoreerd, waarvan er drie van betekenis zijn voor *personalised medicine* vallen. Zo gaan vijf UMC's in samenwerking met industriële partners een META-scan ontwikkelen: een beeldvormingsinstrument gebaseerd op MRI waarmee nauwkeurig de effecten van *personalised medicine* te volgen zijn door te kijken naar veranderingen in de stofwisseling. Daarnaast willen andere onderzoekers met een vernieuwde database meer inzicht krijgen in de kwaliteit van leven van kankeroverlevenden. Tot slot ontvangt het Nederlands tweelingenregister subsidie om het onderzoek naar de interactie tussen genoom en omge-

q Precision medicine is een opkomende benadering voor behandeling en preventie van ziekte die rekening houdt met individuele variatie in genen, omgevingsfactoren en leefstijl van iedere persoon.

ving te kunnen continueren en uitbreiden.[211] De ook in de vorige trendanalyse genoemde theranostics (combinatie van diagnostiek en therapie in één concept of product) beweegt zich de laatste jaren vooral in de richting van nanomedicine, in het bijzonder in de oncologie. Hierbij worden geneesmiddelen gekoppeld aan nanodeeltjes die met *imaging* (beeldvormende technieken) zichtbaar te maken zijn (bijv. gouddeeltjes), waardoor exact is na te gaan of een geneesmiddel daadwerkelijk aankomt op de plaats van bestemming.[212] Daarnaast is de verwachting van *personalised medicine* dat met de nieuwe (*farmacogenomics*) inzichten bestaande geneesmiddelen en andere (preventieve) behandelingen doelgerichter ingezet kunnen worden.[3] Op 1 januari 2016 is het door onder de vlag van het EU programma Horizon2020 gefinancierde U-PGx onderzoeksproject van start gegaan (volledige naam '*Ubiquitous Pharmacogenomcs: 'Making actionable pharmacogenomic data and effective treatment optimization accessible to every European citizen*'). Dit project, waarvan het LUMC coördinator is, beoogt het opzetten en uitrollen van een infrastructuur waarbij in patiënten 80 genen die een rol spelen in de omzetting van geneesmiddelen in kaart worden gebracht, waarna de informatie, in combinatie met richtlijnen, ter beschikking komt artsen en apothekers.[213]




**Figuur 6: De verschillende vormen van personalised medicine**

## 3.3.3 Aandachtspunten en uitdagingen

Het grote voordeel van *personalised medicine* is dat patiënten op maat worden behandeld zodat bijwerkingen worden voorkomen, de juiste dosering van geneesmiddelen sneller tot stand

komt en dat niet wordt behandeld met middelen waarvoor de aandoening toch niet gevoelig is. Hierbij wordt gebruik gemaakt van informatie uit sequencing en farmacogenetica. Dat is prettig voor de patiënt en toepassing van dit principe in algemene zin kan kosten besparen. De toepassing in engere zin, dat wil zeggen de ontwikkeling en toepassing van welhaast individuele geneesmiddelen, zoals dat in de oncologie opgang vindt[214,215], zorgt echter voor zeer dure geneesmiddelen. Omdat het geneesmiddel maar door een beperkt aantal patiënten gebruikt kan worden, brengen fabrikanten hoge prijzen in rekening om de investeringen in de ontwikkeling ervan terug te kunnen verdienen.[216,217] Het is niet eenvoudig om de onderbouwing daarvan op juistheid in te schatten. Deze hoge prijzen hebben er al toe geleid dat ziekenhuizen keuzes moeten maken omdat ze een afgebakend geneesmiddelenbudget hebben en daarmee niet alle dure geneesmiddelen kunnen bekostigen.[218] Een andere casus die duidelijk maakt dat financiering en toegankelijkheid van geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten tot problemen kan leiden, is die van de weesgeneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen. In 2012 adviseerde het Zorginstituut Nederland (ZiN, voorheen het College voor Zorgverzekeringen) de minister geneesmiddelen voor de ziekte van Fabry en voor de ziekte van Pompe niet langer te vergoeden vanuit het basispakket omdat de effectiviteit voor de patiëntengroepen in den brede onvoldoende was aangetoond. Hierop volgde een golf van protest, omdat de patiënten die wel baat bij de middelen hadden ook door dit advies werden geraakt. Inmiddels is een andere regeling getroffen.[219] Met het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor kleinere, preciezere groepen patiënten wordt wel gevreesd dat alle aandoeningen door opsplitsing in subgroepen zeldzame aandoeningen worden met de beschreven problemen als gevolg. De zorgen over de betaalbaarheid van precisie geneesmiddelen zijn er overigens wereldwijd (zie kader Weesgeneesmiddelen).

**Weesgeneesmiddelen**
Voor geneesmiddelen die ontwikkeld worden voor zeldzame ziekten (de zogenaamde weesgeneesmiddelen voor ziekten waaraan minder dan 1 op de 2.000 mensen lijden) gelden speciale regels omdat het lastiger is om de investering terug te verdienen. Bedrijven krijgen gedurende een periode van 10 jaar het alleenrechten is ook de octrooiperiode verlengd. De toelatingsprocedure is eveneens verkort en vereenvoudigd mede omdat het lastig, zo niet onmogelijk is om in korte tijd de werkzaamheid van het middel op grote aantallen patiënten te testen.

De regeling voor weesgeneesmiddelen is getalsmatig een succes, want het aantal in de EU toegelaten middelen is sterk gestegen en er zijn ruim 1.300 aanvragen voor erkenning als weesgeneesmiddelen door de EMA geaccepteerd. Hoeveel daarvan op de markt zullen komen, zal moeten blijken.[220] De keerzijde is dat de prijzen voor weesgeneesmiddelen vaak zeer hoog zijn. Het blijkt bovendien dat fabrikanten steeds vaker proberen een weesgeneesmiddeltoelating voor een geneesmiddel te krijgen. Door toelatingen op bepaalde (sub)groepen van patiënten te richten, kunnen meerdere weesgeneesmiddeltoelatingen verkregen worden voor hetzelfde middel. Bij elkaar opgeteld overschrijdt het aantal patiënten daarbij de norm voor een weesgeneesmiddel.[216,217] In zekere zin wordt dit ook mogelijk gemaakt doordat met de toegenomen kennis en inzichten een steeds beter onderscheid gemaakt kan worden tussen (nauw verwante) aandoeningen.

Een ander verwacht voordeel van *personalised medicine* dat veel wordt genoemd is de mogelijkheid tot preventie van ziekte. Met de toenemende kennis over de genetische predispositie voor aandoeningen met een complexe etiologie (ook wel multifactoriële aandoeningen genoemd) zullen preventieve maatregelen genomen kunnen worden tegen ziekte bij mensen met een verhoogd risico, zo is de gedachte. Deze maatregelen kunnen onder meer aanpassingen in de leefstijl en geneesmiddelen betreffen. Een kanttekening hierbij is dat de verbanden die gevonden worden tussen genetische opmaak, omgevings- en leefstijlfactoren en ziekte

berusten op epidemiologisch onderzoek, waaraan veel statistiek te pas komt. Waakzaamheid blijft geboden voor een te groot optimisme ten aanzien van de hardheid van de verbanden en daarmee de mogelijkheden tot preventie. Ook voor interventies op dit terrein geldt dat ze bewezen effectief moeten zijn. Een recente meta-analyse laat overigens zien dat het melden van genetische risicofactoren aan gezonde personen (vooralsnog) niet leidt tot gedragsverandering (aanpassing van de leefstijl).[221] Waken voor optimisme over de mogelijkheden van preventie in dit opzicht blijft dus belangrijk.

### 3.3.4 Stakeholder implicaties

De ontwikkeling van dit concept en zijn toepassingen heeft verschillende implicaties voor verschillende stakeholders en moet daarmee worden bezien in de politieke en sociaal-maatschappelijke context van ons land.

- **Patiënten:** Voor de individuele patiënt heeft *personalised medicine* veel voordelen: optimale diagnostiek en behandeling met zo min mogelijk bijwerkingen en optimaal effect met aandacht voor zijn specifieke genetische, fysieke, mentale en sociaal-maatschappelijke omstandigheden. Dit concept kan immers gelden als het ultieme doel van de geneeskunde.
  Aan de andere kant kan *personalised medicine* de privacy van het individu in gevaar brengen wanneer gebruik gemaakt gaat worden van sequencing in alle levensfasen, continu monitoren van vitale functies en bloedwaarden met nanosensoren en mobiele apps die het activiteitenpatroon van de persoon in kwestie continu registreren. Vanwege de al gaande discussie over de kosten van dit alles komt daarbij nog de zorg over financiële toegankelijkheid van zorg voor iedereen. In deze tijd van gezamenlijke besluitvorming (*empowerment*) van de patiënt bij het verder ontwikkelen van *personalised medicine* een must. Met het groter worden van *personalised medicine* zal ook de mate van specialisatie en centralisatie van zorg toenemen. Nu al wordt kennis en expertise van zeldzame aandoeningen steeds meer op één plek geconcentreerd, in Nederland of zelfs op Europees niveau, bijvoorbeeld in *European Reference Networks*.[222–224] Daarin wordt de inbreng en positie van de patiënt steeds belangrijker.
- **Consumenten:** De voordelen voor consumenten zijn minder eenduidig. Enerzijds zijn er de bovengenoemde voordelen wanneer de consument patiënt wordt. Deels zal dat besparingen in de zorg opleveren die gunstig kunnen uitpakken voor bijv. de hoogte van verzekeringspremies. Anderzijds zullen persoonlijke geneesmiddelen mogelijk zo duur worden dat premies juist sterk omhoog moeten of dat de algemene toegankelijkheid van farmaceutische zorg onder druk komt te staan. De verwachtingen ten aanzien van preventie zijn eveneens hooggespannen. Zoals in trend 3.1 over NGS beschreven, spelen bedrijven hier op in door gezonde consumenten uitgebreide genetische tests aan te bieden die claimen het risico op allerlei (complexe) aandoeningen te kunnen aangeven. Behalve het risico op onnodige ongerustheid, is de vraag wat precies de mogelijkheden van preventie zijn. In principe betekent preventie van ziekte behoud van kwaliteit van leven. Aandachtspunten zijn echter wat preventie dan in mag houden (aanpassing van leefstijl, verhuizing naar een betere omgeving, geneesmiddelen etc. ?); hoe preventieve 'zorg' gefinancierd moet worden (uit de burgerportemonnee of uit de zorgverzekeringswet?) en de consequenties voor de solidariteit met betrekking tot verzekeringen, hoe ver die eisen aan preventie mogen gaan (verplicht stoppen met roken of bloeddrukverlagers slikken?) en tegen welke privacyprijs preventie van ziekte tot stand komt, zoals in bovenstaande paragraaf aangegeven.
- **Medische professionals:** Voor medisch professionals is *personalised medicine* in de zin van het integraal gebruik maken van sequencing en biomonitoring een uitdaging. Zij zullen zich in hoog tempo de betekenis, toepassing van deze data eigen moeten maken voor een succesvolle implementatie van onderzoeksbevindingen. Het ontwerp van klinische studies zal moeten veranderen, want de diversiteit in patiëntengroepen wordt groter. Nog meer dan nu het geval is zullen artsen algemene medische kennis moeten toespitsen op de individuele patiënt. Mogelijk zouden de (ziekenhuis)apothekers een belangrijker rol kunnen gaan spelen in het adviseren over voorschrijven, het maken en toedienen van geneesmid-

delen; dat vereist wel een aanpassing van hun opleiding of specialisatie. In de vergezichten over *personalised medicine* neemt preventie zoals beschreven een prominente plaats in. De meeste medische professionals (huisartsen en medisch specialisten) zijn echter (nog) niet ingesteld op primaire preventie. En zij die dat wel zijn (GGD-artsen, jeugdartsen) richten zich vooral op de publieke gezondheid van grote groepen mensen en zijn nog niet ingevoerd in de relevantie van genomische informatie voor preventie. De klassieke tweedeling van publieke en individuele gezondheidszorg zal mogelijk herzien moeten worden.
Wetenschappelijke onderzoekers: Wetenschappelijk onderzoekers ontwikkelen kennis over de betekenis van genomische en fenotypische variatie en verschillende mechanismen van genregulering, zoals epigenetica en genetische opmaak van tumorweefsel. Ook wordt gewerkt aan het verbeteren van de nauwkeurigheid van de verschillende technieken. De opzet van klinische trials zal aangepast moeten worden; de groepen patiënten waarbij de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen en behandelingen wordt getest zullen kleiner worden met gevolgen voor de opzet van preklinisch onderzoek en de interpretatie van resultaten en statistiek.
Met de potentieel ingrijpende veranderingen voor individuele consumenten en patiënten zijn sommige wetenschappers van mening dat een discussie nodig is of alles wat kan ook wel doorontwikkeld moet worden.

- **Verzekeraars:** *Personalised medicine* levert enerzijds mogelijk grote besparingen op in de zorg omdat preventie, diagnostiek en behandeling doelmatiger worden. Anderzijds kunnen individuele geneesmiddelen kostenverhogend werken. Nu al zijn de financiering en vergoeding van weesgeneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen een probleem omdat ze zo duur zijn. Met een toename van het aantal geneesmiddelen voor kleinere groepen patiënten zullen de huidige systemen voor prijsstelling en vergoeding mogelijk niet te handhaven zijn.
- **Farmaceutische bedrijven:** De farmaceutische industrie omarmt de ontwikkelingen in de *genomics* en ontwikkelt nieuwe therapieën op basis van de nieuwe kennis en producten, veelal ingekocht bij universitaire groepen of spin-off bedrijven. Gentherapie en andere targeted interventies winnen aan terrein, maar stellen hoge eisen aan *trialdesign* om tot toelating op de markt te komen. Een ander groot probleem is dat deze therapieën op dit moment erg duur zijn. Bedrijven zullen in gesprek moeten met overheden om na te denken over nieuwe vormen van zorgfinanciering. Het huidige vergoedingensysteem, dat gebaseerd is op grote groepen patiënten die eenzelfde geneesmiddel (kunnen) gebruiken, zal in een context van 'persoonlijke' geneesmiddelen niet bruikbaar blijven. Maar ook het huidige systeem van geneesmiddelenontwikkeling (met een centrale rol van de farmaceutische industrie) moet mogelijk op de schop. Er wordt in dat kader voorzichtig nagedacht over de aanvullende mogelijkheden van magistrale bereiding van precisie geneesmiddelen door UMC's of ontwikkeling en productie van geneesmiddelen in publiek gefinancierde instituten (zonder winstoogmerk). In overkoepelende zin wordt nagedacht over nieuwe manieren voor het beoordelen van geneesmiddelen voor marktregistratie en vergoeding, waarbij ook de prijsstelling aan de orde komt.[225–228]
- **Overheid:** De Nederlandse overheid heeft veel aandacht voor *personalised medicine*. Zo heeft het RIVM recent het rapport "*Personalised medicine products, evaluation of the regulatory framework*" gepubliceerd, waarin een gebrek aan eenduidigheid van wet- en regelgeving tussen met name die van geneesmiddelen en van *in vitro* diagnostics, die onder medische hulpmiddelen vallen, wordt geconstateerd.[229] Verder zal het RIVM in 2015/2016 een inventarisatie maken van de toepassingen van *personalised medicine* in Nederland en is het bezig met een onderzoek naar de mogelijkheden van *personalised medicine* / farmacogenetica in de eerste lijn.[230] ZonMw heeft binnen het programma Goed Gebruik van Geneesmiddelen een deelprogramma *personalised medicine*, waarin aandacht wordt besteed aan onderzoek naar de toepassing van NGS technieken in diagnostiek versus klassieke diagnostiek bij zeldzame aandoeningen en kanker.[231] Een deel van dit programma betreft beleidsonderzoek. ZonMw werkt daarnaast aan twee rapporten over ATMP's (*advanced-therapy medicinal products;* inventarisatie van belemmeringen en hoe daar mee om te gaan) en de resultaten van het doelmatigheidsonderzoek gentherapie. Het doel van deze overheidsactiviteiten is het verzamelen

en delen van kennis, teneinde de voordelen van *personalised medicine* ten volle te kunnen benutten, vindingen te kunnen implementeren en belemmeringen weg te kunnen nemen.

### 3.3.5 Conclusies

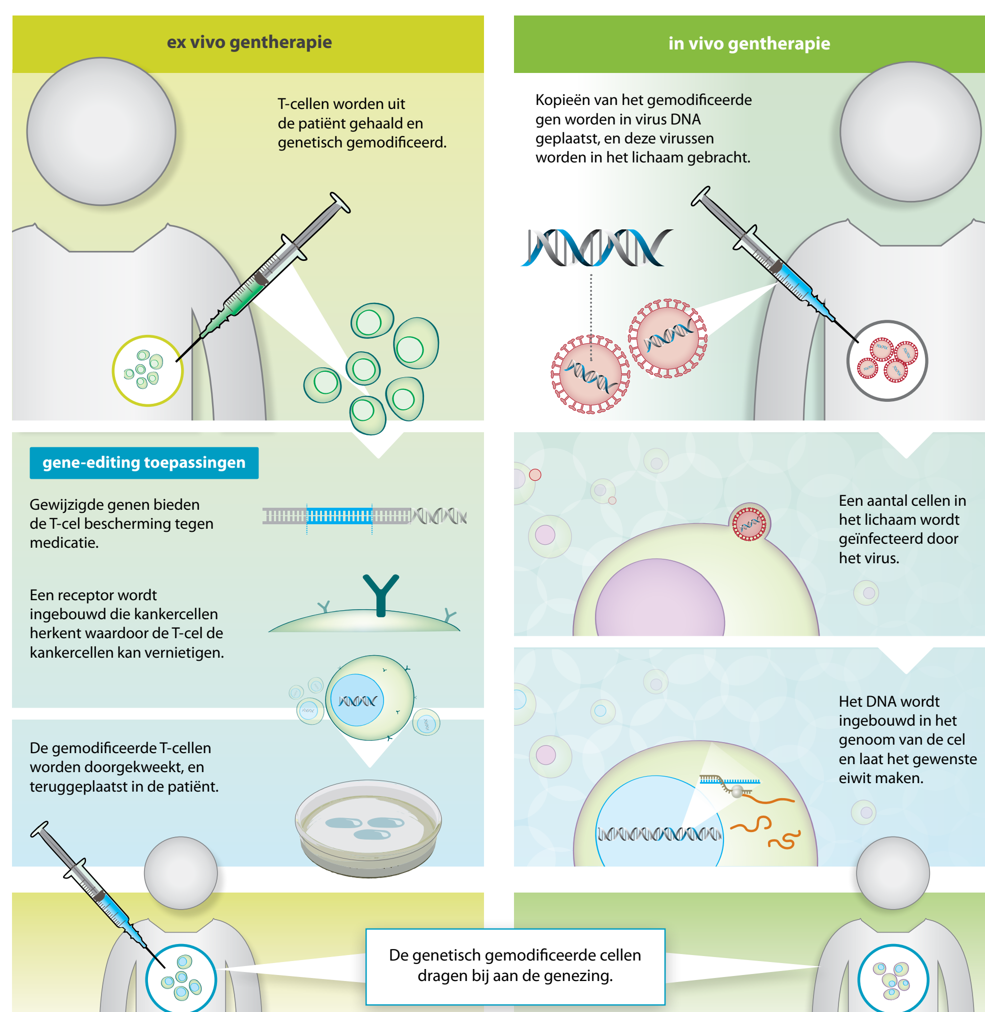
*Personalised medicine* heeft met de snel toenemende mogelijkheden van sequencing en biomonitoring een nieuwe impuls gekregen. De belangrijkste aandachtspunten en dilemma's op dit terrein zijn:

- Hoe kan optimaal gebruik gemaakt worden van de mogelijkheden van *personalised medicine* zonder dat dit ten koste gaat van de vrijheid van mensen hun eigen leefstijl te kiezen en hun privacy (zie ook § 3.1 *Next Generation Sequencing*)? En blijft het medische professionals vrij om op basis van hun expertise een behandeling te kiezen of worden ze geacht bij patiënten met een specifiek profiel altijd dezelfde behandeling aan te bieden?
- Hoe kunnen *hypes* worden ingedamd en *hopes* verzilverd, oftewel hoe wordt realistisch en ethisch verantwoord omgegaan met de mogelijkheden en beperkingen van *personalised medicine*?
- Hoe blijft de zorg betaalbaar met het toenemen van het aantal 'persoonlijke' geneesmiddelen?

*Personalised medicine* stelt het huidige gezondheidszorgsysteem op de proef, in Nederland en daarbuiten. De minister van VWS heeft in dit kader het thema 'innovatieve geneesmiddelen sneller bij de patiënt tegen maatschappelijk aanvaardbare prijs' hoog op de agenda voor het Nederlands EU-voorzitterschap in de eerste helft van 2016 gezet.

## 3.4 GENTHERAPIE: BELOFTE WORDT INGELOST

Gentherapie is ook in de vorige trendanalyse aan de orde geweest. Toen werd al geconcludeerd dat gentherapie aan een comeback bezig was. Dit heeft zich in de afgelopen jaren doorgezet. Regelmatig staan in de media verhalen over spectaculaire successen die geboekt zijn bij patiënten met kanker of andere ziekten. Naast deze veelbelovende ontwikkelingen zijn er ook aandachtspunten. De Nederlandse regelgeving kan soms het uitvoeren van klinisch onderzoek bij mensen onnodig belemmeren, aan de inzet van virussen kleven risico's, het 'medisch toerisme' neemt toe in de toekomst en de prijzen van gentherapeutica zijn hoog.




**Figuur 7: *in vivo* en *ex vivo* gentherapie**

### 3.4.1 Wat is gentherapie?

Bij gentherapie wordt erfelijk materiaal (DNA of RNA) in de cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen. Dit kan een 'gezonde' kopie van een defect gen zijn waardoor erfelijke aandoeningen verholpen kunnen worden of een 'soortvreemd' gen (afkomstig uit een ander organisme dan de mens) om de gewenste therapeutische effecten teweeg te brengen. Om het erfelijke materiaal of het transgen op de juiste plaats in een cel te krijgen wordt een vervoermiddel,

de 'vector', gebruikt. Vaak is dit een onschadelijk gemaakt virus, maar er wordt ook gewerkt aan andere systemen zoals minuscule vetbolletjes, of nanodeeltjes. Ook kan DNA in de huid worden getatoeëerd. Daarnaast kunnen cellen uit het lichaam geïsoleerd worden, en na genetische modificatie weer in het lichaam teruggeplaatst worden (zie figuur 7).

Bij genetische modificatie van menselijke cellen moet onderscheid gemaakt worden tussen toepassing in gewone lichaamscellen (somatische gentherapie) en toepassing in geslachtscellen (kiembaanmodificatie). Kiembaan(genoom)modificatie bij de mens is in de EU niet toegestaan en wordt besproken in § 3.2 CRISPR-Cas.

Sinds het eerste succesvolle experiment bij mensen begin jaren negentig van de vorige eeuw is gentherapie onderwerp van evenveel hoge verwachtingen als tegenslagen. Eind vorige eeuw daalde de belangstelling voor gentherapie sterk. Daarnaast was er een aantal tegenslagen, waaronder de dood van een patiënt en het optreden van leukemie bij kinderen die behandeld waren tegen de immuunziekte X-SCID, die tot veel discussie over de veiligheid van gentherapie leidden. Maar de afgelopen jaren is gentherapie weer sterk in opmars. Gentherapieën worden ontwikkeld voor een grote waaier van aandoeningen waarbij het zwaartepunt ligt op kanker. Het aantal klinische studies neemt toe, veelbelovende resultaten worden behaald, bedrijven investeren weer en de eerste gentherapeutica zijn op de markt toegelaten. In 2003 werd Gendicine®, en in 2005 het oncolytisch virus Oncorine®, voor de behandeling van hoofd-halskanker, in China geregistreerd.[232] Glybera®, voor de behandeling van de zeldzame erfelijke ziekte *lipoprotein lipase deficiency* (LPLD), van het Nederlandse UniQure is in 2012 in Europa toegelaten en T-Vec, een oncolytisch virus tegen huidkanker, is in 2015 toegelaten in de VS. [233–235] Daarnaast heeft Mydicar®, tegen hartfalen, een zogenaamde '*breakthrough therapy*' status gekregen van de FDA in de VS.[236]

**Hemofilie B**

Hemofilie B patiënten lijden aan spontane bloedingen door een gebrek aan de stollingsfactor IX. De behandeling bestaat uit injectie met factor IX om de 2 à 3 dagen. Door patiënten eenmalig te injecteren met een gg-virus met daarop het gen voor factor IX, kon het aantal injecties met gezuiverd IX over langere tijd (16 tot 48 maanden) sterk worden teruggedrongen.[239] Bij een aantal patiënten bleek het zelfs helemaal niet meer nodig om gezuiverd IX te injecteren. Behandeling met gezuiverd IX is kostbaar, en kan voor ernstige gevallen oplopen tot € 135.000 per jaar.[237]

### 3.4.2 Toepassingen

Veelbelovende resultaten zijn in klinische experimenten geboekt voor onder meer de behandeling van de immuunziekte X-SCID, B-cel leukemie en hemofilie B (zie kader Hemofilie B).[238,239,240] Ook zijn hoopvolle resultaten geboekt bij de behandeling van kankerpatiënten door de eigen immuuncellen van de patiënt dusdanig genetisch te modificeren dat ze de tumorcellen herkennen en aanvallen.[241–242] Hiertoe worden T-cellen uit het lichaam geïsoleerd, genetisch gemodificeerd door een receptorgen in te brengen en vervolgens weer bij de patiënt ingebracht. In kleinschalige klinische proeven zijn spectaculaire resultaten gemeld met T-cel therapie bij leukemie en lymfeklierkankerpatiënten (zie kader Layla). Voor uitbehandelde patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) zijn remissiecijfers van 94% en voor lymfoom van meer dan 50%, gerapporteerd.[243,244] Deze resultaten zijn gemeld tijdens een bijeenkomst en nog niet bevestigd. Verder onderzoek is noodzakelijk. De behandeling is ook niet zonder risico; van de 35 ALL-patiënten, vertoonden 20 ernstige bijwerkingen en overleden er twee.

**Layla**
Eén van de meest opvallende succesvolle gentherapiebehandelingen is de behandeling van een uitbehandelde éénjarige baby, Layla, met een vergevorderd stadium van acute lymfatische leukemie. Bij deze vorm van leukemie is er een overproductie en opeenhoping van onrijpe afweercellen (B- en T-lymfocyten) in het beenmerg. Dit verstoort de aanmaak van normale bloedcellen, waardoor bloedarmoede en een verhoogde kans op bloedingen en infecties ontstaan. De normale behandeling van chemotherapie gevolgd door beenmergtransplantatie is bij zeer jonge kinderen vaak niet succesvol. De zeer experimentele en nooit eerder bij mensen uitgevoerde behandeling bestond uit het inbrengen van genetisch gemodificeerde T-cellen. Deze gg-cellen hebben een receptor (CAR19) waardoor ze kankercellen kunnen herkennen en vernietigen. Omdat het patiëntje zelf geen T-cellen meer produceerde, zijn vreemde donor T-cellen gebruikt die dusdanig genetisch gemodificeerd zijn, dat ze niet als lichaamsvreemd herkend en vernietigd worden. Bovendien is ook nog een modificatie aangebracht zodat ze ook niet herkend en vernietigd worden door een medicijn (antilichamen), dat aan leukemiepatiënten wordt toegediend. Het modificeren van de T-cellen is mogelijk geworden door de beschikbaarheid van genoommodificatie technieken.
Binnen enkele maanden na toediening konden geen kankercellen meer in de baby aangetoond worden. Of ze definitief genezen is, kan pas over enkele jaren worden vastgesteld. Ook zal nog moeten blijken of deze behandeling bij meer patiënten succesvol zal zijn.

### 3.4.3 Aandachtspunten en uitdagingen

**Te hoge verwachtingen**
Ontegenzeggelijk zijn grote successen geboekt en zijn er veel hoopvolle ontwikkelingen. In de media worden dan ook regelmatig succesvolle experimenten breed uitgemeten. De schijn wordt soms gewekt dat het slechts een kwestie van tijd is voordat een behandeling van een ernstige ziekte beschikbaar komt. Dat in eerste instantie hoopvolle resultaten echter later kunnen tegenvallen, blijkt onder meer uit gentherapie voor een oogziekte. In eerste instantie waren goede resultaten gerapporteerd bij de behandeling van ‘aangeboren blindheid van Leber’. Bij deze erfelijke ziekte werken de lichtgevoelige cellen in het oog niet goed. Na injectie met een gg-virus verbeterde het zicht aanvankelijk, maar na 5 of 6 jaar was dit effect weg, en afbraak van de fotoreceptoren in het oog was gelijk aan die van niet behandelde patiënten.[245] Voor de erfelijke oogziekte choroideremia lijkt gentherapie wel tot langdurige verbetering te leiden.[246]

**Risicoanalyse**
Uit een analyse van de wereldwijd uitgevoerde preklinische studies, lijkt het waarschijnlijk dat in de komende jaren steeds meer gentherapeutica op de Europese markt zullen komen.[247] Dan zal de gentherapie in toenemende mate een vaste waarde worden binnen de geneeskunde. Het vakgebied blijft zich verder ontwikkelen door de nieuwste technieken te implementeren, zoals de toepassing van exosomen (lichaamseigen ‘blaasjes’ die gebruikt kunnen worden als vector), genoommodificatie en ‘vector barcoding’. Dit laatste is een nieuwe methode om de patiëntveiligheid beter te kunnen waarborgen.[248] In het genoom van ieder gg-virusdeeltje wordt een klein stukje DNA met een ‘willekeurige’ nucleotidevolgorde, de ‘barcode’ ingebouwd. Bij infectie van de beoogde cellen in de patiënt wordt deze barcode of label aan de cellen overgedragen. Dit maakt elke genetisch gemodificeerde cel in de patiënt uniek. Eventueel afwijkend gedrag van een cel, zoals ongecontroleerde groei (tumorvorming) kan hierdoor veel eerder en makkelijker gedetecteerd worden, zodat behandeling opgestart kan worden. De impact van nieuwe technieken op de milieurisicobeoordelingssystematiek is hierbij een punt van aandacht.[249]

Het gebruik van gg-virussen die zich vermenigvuldigen in tumorcellen en daardoor de cellen doden, is een veelbelovende ontwikkeling binnen de gentherapie. Virussen worden dusdanig gemodificeerd dat ze kankercellen kunnen infecteren en zich alleen binnen kankercellen kunnen vermenigvuldigen. Aangezien het hier virussen betreft die zich kunnen vermenigvuldigen en zich in theorie buiten de patiënt kunnen verspreiden, vraagt dit om bijzondere aandacht bij de risicoanalyse.

**Vergunningverlening**
Voor gentherapie-experimenten of toelating als medicijn is een ggo-vergunning verplicht. Onder de Nederlandse juridische definitie van gentherapie vallen overigens niet alleen behandelingen waarbij DNA ingebouwd wordt in de cel van de patiënt, maar ook klinische experimenten met gg-virussen, gg-vaccins of cellen (T-cellen, stamcellen, etc.) die buiten het lichaam genetisch gemodificeerd worden en vervolgens aan de patiënt toegediend worden.

De ggo-vergunningverleningsprocedure voor klinische gentherapiestudies lijkt in Nederland langer te duren dan in veel andere landen, en bedrijven stellen dat ze daarom uitwijken naar andere Europese landen. Eén van de redenen voor een mogelijk langere doorlooptijd van de vergunningprocedure is dat in Nederland alle gentherapie onder 'Introductie in het Milieu' valt. In deze procedure is 6 weken inspraaktijd voor belanghebbenden opgenomen. In sommige andere EU-lidstaten valt gentherapie of bepaalde typen experimenten onder 'Ingeperkt Gebruik', waarbij kortere procedures gelden. Daarnaast kennen veel landen niet de mogelijkheid voor inspraak van belanghebbenden. In dit kader kan de vraag gesteld worden wat de inspraaktermijn van 6 weken bijdraagt aan waarborging van de veiligheid en de bescherming van de belangen van derden.
Uit de eerder genoemde voorbeelden blijkt dat bij sommige typen van gentherapie inderdaad sprake is van mogelijke milieurisico's en dat een uitgebreide risicoanalyse noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij gg-virussen. Er zijn echter ook andere systemen, zoals gg-afweercellen, waarbij nauwelijks sprake lijkt van mogelijk risico's voor anderen dan de patiënt, omdat er geen risico's van verspreiding uit de patiënt zijn. Een gedifferentieerde procedure voor de verschillende typen gentherapie is daarom gewenst. Het ministerie van IenM is hierop deels ingesprongen door een vereenvoudigde vergunningprocedure (onder vaste voorwaarden) in te stellen voor gentherapie waarbij DNA wordt geïnjecteerd, waarin geen delen van virussen aanwezig zijn. Het is onduidelijk waarom een vereenvoudigde procedure niet geldt voor meer typen van gentherapiestudies. Ook zou overwogen moeten worden of sommige typen gentherapie niet onder de snellere ggo-vergunningprocedure van 'Ingeperkt Gebruik' kunnen vallen.

**Diervirussen in kankeronderzoek**
In het (pre)klinische onderzoek naar het gebruik van virussen voor de behandeling van kanker worden niet alleen gg-virussen maar ook wildtype virussen getest.[246] Hieronder bevinden zich naast humane virussen ook enkele diervirussen die economische schade kunnen veroorzaken bij een uitbraak onder landbouwhuisdieren. Als dit zogenaamde aangifteplichtige dierziekten zijn, moet het onderzoek met deze diervirussen aan specifieke regelgeving voldoen. Echter, ook minder bekende en niet-aangifteplichtige diervirussen zoals het Marabavirus en het *Seneca Valley virus* (SVV) staan in de belangstelling als potentieel middel tegen kanker.[250] Dit kan leiden tot onbedoelde verspreiding in de veestapel.[251] De beoordeling van de klinische toepassing van wildtype diervirussen zoals SVV lijkt zich hoofdzakelijk te richten op ethische en medische zaken en niet op de mogelijke impact van een dergelijke introductie op dierenwelzijn en economie.

**Kosten van gentherapeutica**
Gentherapiebehandelingen worden soms voor zeer hoge bedragen in de markt gezet. Het roept de vraag op waarop de bedragen die voor een gentherapeuticum gerekend worden,

gebaseerd zijn. De ontwikkelingskosten van een behandeling kunnen hoog zijn, maar de uiteindelijke productiekosten van het middel zijn relatief laag. Bij gentherapiebehandelingen die ontwikkeld worden voor zeldzame of chronische ziekten, worden de kosten van de gentherapiebehandeling afgezet tegen de vaak zeer hoge kosten van de reguliere behandelingen. De vraag is in hoeverre dat terecht is. De hoge prijzen van nieuwe geneesmiddelen zijn geen gentherapie specifiek probleem en spelen wereldwijd al langere tijd.[252,253,216]

**Behandelingen in het buitenland**
Incidenteel reizen patiënten uit Nederland naar het buitenland om daar (experimentele) behandelingen met gentherapiegeneesmiddelen te ondergaan.[254] Het gaat hierbij zowel om behandelingen met experimentele middelen binnen als buiten (klinisch) studieverband en om behandelingen met (in het buitenland) geregistreerde gentherapieën. Hierbij worden ook gg-virussen of wildtype virussen gebruikt. Naar verwachting zal het aantal in het buitenland behandelde patiënten toenemen, mede omdat specialisatie binnen de EU optreedt waarbij één of enkele ziekenhuizen binnen de EU behandelingen voor relatief zeldzame aandoeningen aanbieden. Er vindt geen registratie plaats of patiënten gentherapiebehandelingen ondergaan in het buitenland.
Indien patiënten behandeld zijn met ggo's die zich kunnen verspreiden zoals virussen, zijn hieraan mogelijk risico's voor de volksgezondheid verbonden. Bij behandelingen in het buitenland is vaak onduidelijk of en op welke wijze controle op mogelijke uitscheiding en verspreiding van de gebruikte virussen buiten de patiënt heeft plaatsgevonden. En bij eventuele incidenten met teruggekeerde patiënten is het moeilijk om passende maatregelen te nemen indien gegevens over de behandeling en de precieze aard van het gentherapeuticum ontbreken.

### 3.4.4 Stakeholder implicaties

De hierboven geschetste ontwikkelingen en aandachtspunten leiden tot een aantal consequenties voor de verschillende stakeholders in het werkveld:

- **Patiënt en consument:** Patiënten horen via de media over mogelijke nieuwe behandelingen en willen dat deze zo snel mogelijk beschikbaar komen. Echter voordat nieuwe gentherapeutica toegelaten of getest kunnen worden, moeten ze op beoordeeld worden op veiligheid voor de patiënt en derden, effectiviteit etc. Deze afweging tussen de mogelijke voordelen voor de patiënt en de mogelijke risico's voor de samenleving kan ertoe leiden dat behandelingen niet of te laat beschikbaar komen voor patiënten.
- **Medisch professionals:** Aan het gebruik van sommige gentherapeutica zoals replicerende virussen zijn niet alleen de (bij elke behandeling horende) risico's voor de patiënt verbonden, maar ook de mogelijkheid dat derden of het milieu aan het ggo worden blootgesteld. Bij de toelating vindt daarom een milieurisicoanalyse plaats. Bij *off-label* gebruik, dat wil zeggen gebruik buiten het geregistreerde toepassingsgebied, moet een nieuwe risicoanalyse gemaakt en vergunning aangevraagd worden. Dit kan botsen met het medische belang. Bewustwording bij artsen en behandelaars van de mogelijk risico's van *off-label* gebruik en de ggo-regelgeving, is een aandachtspunt.[255,256]
- **Farmaceutische bedrijven:** Voor bedrijven spelen dezelfde overwegingen als bij *personalised medicine*. Bedrijven zullen door de overheid en anderen op hun morele verplichting worden aangesproken om gentherapeutica niet tegen een te hoge of onrealistische prijsstelling in de markt te zetten. Indien dit toch gebeurt, zal ingrijpen door de overheid onvermijdelijk worden. Overleg met overheid en andere betrokken partijen over een realistische prijsstelling en nieuwe vormen van zorgfinanciering is noodzakelijk.
- **Overheid:** De overheid staat voor de uitdaging de regelgeving dusdanig aan te passen dat de veiligheid gewaarborgd blijft, maar dat de huidige onnodige belemmeringen voor sommige typen van klinisch gentherapie-onderzoek worden weggenomen.
  In de nabije toekomst zullen meer gentherapeutica op de markt verschijnen. De prijsstelling van deze gentherapeutica drijft de kosten van de gezondheidszorg op. Overleg met het bedrijfsleven over een realistische prijsstelling is noodzakelijk.

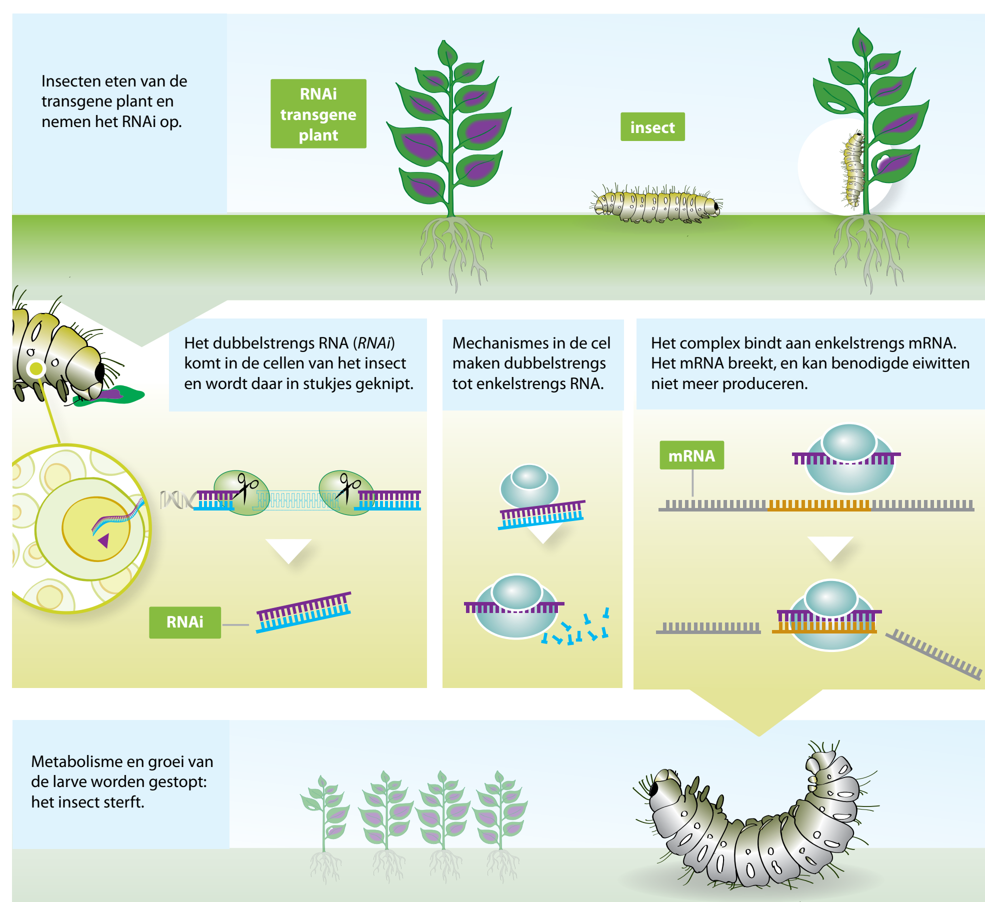
Behandelingen in het buitenland zullen in de toekomst toenemen. Hierdoor kunnen mogelijk milieu- of volksgezondheidsproblemen ontstaan als patiënten terugkeren van behandeling en virussen of andere ggo's verspreiden. Een uniforme internationale registratie van patiënten die in het buitenland gentherapiebehandelingen ondergaan, zou behulpzaam zijn om dergelijke problemen te voorkomen, maar botst met privacy en het medisch beroepsgeheim. Overleg met zorgverzekeraars, patiëntenorganisaties, behandelaars, instanties in andere landen e.d. lijkt gewenst om tot een oplossing te komen.

### 3.4.5 Conclusies

- Gentherapie is in opmars. Het aantal klinische studies neem toe, veelbelovende resultaten worden geboekt bij verschillende aandoeningen, bedrijven investeren en de eerste producten zijn op de markt verschenen.
- Nieuwe methodieken en technologieën, waaronder het gebruik van replicerende virussen om tumoren te bestrijden, vragen om een grondige risicoanalyse, terwijl bij andere typen gentherapie het milieu of bevolking niet blootgesteld zullen worden aan het ggo.
- Om het potentieel dat gentherapie biedt om ziekten te bestrijden, te benutten en de innovatie in Nederland te ondersteunen, is het gewenst dat de vergunningprocedures onder de loep worden genomen en waar nodig en mogelijk worden aangepast.
- In de toekomst zullen steeds meer gentherapeutica op de markt verschijnen. De kosten verbonden aan de behandeling met deze middelen zullen hoog zijn. Een heldere vergoedingssystematiek is dringend gewenst.

## 3.5 NIEUWE TECHNIEKEN: GENEN TOT ZWIJGEN BRENGEN MET RNA

Het onderwerp van nieuwe biotechnologische technieken in de landbouw is ook in de vorige trendanalyse aan de orde geweest. Mede naar aanleiding van een signalering van de COGEM uit 2006, wordt al vele jaren in de EU over gesproken of deze technieken onder de ggo-regelgeving vallen. Een besluit hierover van de Europese Commissie blijft echter uit. Sommige EU-lidstaten nemen inmiddels unilaterale besluiten over specifieke toepassingen. Intussen verschijnen nieuwe technieken en toepassingen die buiten Europa omarmd worden, maar waarvan onduidelijk is wat de wettelijke positie is in de EU. Vanwege de opkomst van andere nieuwe technieken, het uitblijven van een besluit in de EU, en de maatschappelijke en politieke beladenheid van het onderwerp is besloten deze trend nogmaals te agenderen.[r]




**Figuur 8: Insectenresistentie in gg-planten met behulp van RNAi**

### 3.5.1 Wat zijn de nieuwe biotechnologische technieken?

Bij biotechnologie in de landbouw wordt meestal meteen gedacht aan genetisch gemodificeerde (gg-) gewassen. Biotechnologie in de landbouw is echter veel breder en een essentieel onderdeel in de conventionele plantenveredeling. *Marker assisted breeding* is bijvoorbeeld niet

r Dit hoofdstuk beperkt zich tot toepassingen in de landbouw. Echter ook in andere sectoren worden technieken ontwikkeld die zich in het grijze gebied van al dan niet genetische modificatie bevinden. Er worden bijvoorbeeld RNA-vaccins ontwikkeld. Hierbij wordt mRNA geïnjecteerd in de huid, waardoor huidcellen van de gevaccineerde persoon het antigeen zullen aanmaken. Of dit onder de ggo-regelgeving valt, is onduidelijk.

meer weg te denken bij de ontwikkeling van nieuwe plantenrassen. De mogelijkheid om op grote schaal het genoom van plantensoorten en variëteiten te bepalen en met elkaar te vergelijken, en mede daardoor genen te identificeren die betrokken zijn bij specifieke eigenschappen, is een verdere impuls voor de toename van het belang van biotechnologie in de agrosector.

Daarnaast zijn (en worden) er nieuwe biotechnologische technieken ontwikkeld die zich op het snijvlak tussen genetische modificatie en conventionele technieken bevinden.[132] In eerdere trendanalyses en verschillende rapporten is ruim aandacht besteed aan deze nieuwe technieken en hun consequenties voor de regelgeving.[190,194,207] Ook politiek en beleid buigen zich al vele jaren over de status van deze technieken.[257] Verschillende wetenschappelijke adviesorganen hebben gepleit voor herziening van de regelgeving of vrijstelling van de nieuwe technieken.[258,259] Binnen de EU heeft een werkgroep zich hiermee bezig gehouden, wordt een juridische analyse uitgevoerd en is ook de *European Food Safety Authority* (EFSA) gevraagd om de eventuele milieurisico's van een aantal verschillende technieken te beoordelen.[260] Ondanks deze inspanningen is na negen jaar nog geen besluit genomen. Het Verenigd Koninkrijk en Duitsland hebben inmiddels het heft in eigen handen genomen en besloten dat veldproeven met gewassen die gemaakt zijn met behulp van gerichte mutagenese, niet onder de ggo-regelgeving vallen. Zweden is van mening dat bepaalde gewassen waarin mutaties aangebracht zijn met CRISPR niet onder de ggo-regelgeving vallen. Verschillen in beoordeling tussen de lidstaten kan ernstige consequenties hebben voor de interne markt.

### Nieuwe biotechnologische technieken die ter discussie staan

| Techniek | Doel van de techniek | Opmerkingen |
|---|---|---|
| **Reverse breeding** | Creëren van ouderlijnen uit hybride (niet gg-) lijnen. | Gebruik wordt gemaakt van genetische modificatie maar de uiteindelijke planten zijn niet genetisch gemodificeerd. |
| **Agroïnfiltratie** | Inbrengen van transgene sequenties zonder de plant genetisch te modificeren. | De plant is niet genetisch gemodificeerd. Techniek wordt toegepast om in het veredelingsproces planten te testen op resistenties e.d. |
| **Enten op gg-onderstammen** | Versterking van de onderstam door genetische modificatie. | De vruchten van de bovenstam zijn niet genetisch gemodificeerd. |
| **RNA-dependent DNA methylation (RdDM) of RNAi-technologie** | Technologie waarmee genen 'aangezet en uitgezet' kunnen worden. | DNA-sequentie wordt niet veranderd. Zowel medische als landbouwkundige toepassingen. |
| **Gerichte mutagenese met oligonucleotiden** | Het aanbrengen van gerichte mutaties in het genoom. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van korte stukjes DNA die nagenoeg gelijk zijn aan de genoomsequentie. | Klassieke (niet gerichte) mutagenese m.b.v. chemische mutagentia of straling is vrijgesteld van de ggo-regelgeving. |
| **Zinkvingertechnologie** | Technologie waarmee gericht veranderingen in het genoom aangebracht kunnen worden. | Zowel medische als landbouwkundige toepassingen. |
| **TALEN** | Technologie waarmee gericht veranderingen in het genoom aangebracht kunnen worden. | Zowel medische als landbouwkundige toepassingen. |
| **CRISPR-Cas** | Zie § 3.2 | |
| **Cisgenese en intragenese** | Genetische modificatie waarbij genen ingebracht worden uit een kruisbare verwant. | De eigenschap kan ook via klassieke veredeling ingebracht worden. Meerwaarde ligt in de versnelling van de veredeling. |

De technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen gaan onverminderd hard door en er worden steeds nieuwe technieken en toepassingen ontwikkeld. Eén van die ontwikkelingen is het gebruik van zogenaamde RNAi-technologie. In elke cel worden voortdurend genen afgelezen, DNA wordt omgezet in zogenaamd mRNA (*messenger* RNA) en dit mRNA fungeert als de blauwdruk voor het maken van eiwitten. RNA *interference* (RNAi) is een natuurlijk proces in de cel om de expressie van genen te reguleren of virussen te bestrijden.[261] Het RNAi systeem berust erop dat het mRNA van een gen wordt afgebroken, zodat er geen eiwit gevormd kan worden. De afbraak van het RNA wordt geïnduceerd door dubbelstrengs RNA dat dezelfde sequentie heeft als het te af te breken RNA (zie figuur 8). Door RNAi wordt het gen geblokkeerd. Een dergelijke *gene silencing* kan overerfbaar zijn.
Indien de sequentie van een gen of het genoom van een organisme niet wordt veranderd, valt het gebruik van dubbelstrengs RNA als RNAi techniek niet onder de definitie van genetische modificatie. RNAi is uitgegroeid tot een belangrijke onderzoeksmethode om de functie van genen te bestuderen, maar heeft inmiddels ook praktische toepassingen als insecticide, of om ziekten bij de mens te bestrijden, zoals kanker of infecties.[262,263]

### 4.5.2 Toepassingen

**Genetisch gemodificeerde RNAi gewassen**
Van RNAi technologie wordt bij gg-gewassen[s] gebruik gemaakt om het eigen metabolisme van de plant aan te passen door genen uit te zetten of te reguleren, of om resistenties tegen plagen te introduceren.[264–267] De aanpassing van het eigen metabolisme van de plant vindt al langer plaats. Voorbeelden hiervan zijn de amylosevrije gg-aardappel en de 'Arctic' gg-appel. Bij de amylosevrije gg-aardappel was een kopie van een aardappeleigen gen in omgekeerde oriëntatie ingebouwd. Dit leidde ertoe dat zowel de ingebrachte kopie als het originele gen geblokkeerd werden waardoor het enzym (*granule bound starch synthasein*) dat amylose maakt niet aangemaakt kon worden. De Arctic® appel is onlangs in de VS en Canada goedgekeurd voor verkoop.[268–270] Deze gg-appel verkleurt niet bruin na aansnijden van de vrucht. Dit is bereikt door het enzym polyphenol oxidase (PPO) stil te leggen met behulp van een vergelijkbare techniek als bij de aardappel.

Terwijl voor aanpassing van het metabolisme van de planten gebruik gemaakt wordt van eigen sequenties van de plant, wordt bij de bestrijding van plagen juist gebruik gemaakt van sequenties afkomstig van het plaagorganisme. Het eerste insectenresistente gg-gewas gebaseerd op RNAi-technologie is inmiddels op de markt en een aanvraag voor toelating voor import en verwerking in de EU is ingediend. Het betreft een gg-maïs die resistent is tegen de maïswortelkever, doordat een deel van een gen (Sfn7) van een insect is ingebouwd. In de gg-plant wordt een stabiel dubbelstrengs RNA-molecuul gevormd. Wanneer het insect de plant aanvreet, zal het dit RNA-molecuul opnemen, wat uiteindelijk leidt tot remming van de vorming van het essentiële *Sfn7* enzym in de insectencellen en daardoor de dood van het insect. Naast insectenresistentie wordt ook gewerkt aan andere resistenties, zoals tegen virussen.

**RNAi en de teelt van gewassen**
Bij de teelt van herbicidentolerante gg-gewassen in onder meer de VS is het ontstaan van resistente onkruiden een groot probleem.[271,272] Het ontstaan van dergelijke onkruiden is mede in de hand gewerkt doordat niet of nauwelijks aan resistentiemanagement is gedaan. In veel gebieden zijn boeren elk jaar met een steeds hogere dosis van hetzelfde middel (glyfosaat - RoundUp) gaan spuiten om de onkruiden de baas te blijven en hebben daarmee onbedoeld een ideale situatie gecreëerd voor de opkomst van resistentie tegen het middel. Vanwege de resistentie tegen glyfosaat, worden nu gg-gewassen ontwikkeld met resistenties tegen andere, vaak veel schadelijkere, herbiciden, zoals atrazine, 2,4-D of dicamba.

s RNAi toepassingen worden niet alleen voor landbouwkundige doeleinden ontwikkeld, maar ook in bijvoorbeeld de medische sector. Er lopen verschillende klinische studies met experimentele 'RNAi-geneesmiddelen' tegen onder meer leverziekten, virale infecties en kanker.

Een andere benadering is gebruik te maken van RNAi-technologie. Door aan de glyfosaatformulering dsRNA toe te voegen gericht tegen het 'resistentiegen' in de onkruiden, worden de resistente onkruiden weer gevoelig voor het middel.[273] De technische belemmering dat RNA niet door cellen of planten wordt opgenomen, is volgens de ontwikkelaar van deze technologie overwonnen. In veldproeven zou bewezen zijn dat hun benadering werkt.[274]
De voordelen voor de industrie van deze RNAi technologie zijn ten eerste dat de bestaande glyfosaattolerante gg-gewassen nog steeds gebruikt kunnen worden, en ten tweede dat de ontwikkelaar beschikt over een unieke herbicidenformulering. Sinds het einde van de octrooiperiode in 2000 wordt glyfosaat door tal van bedrijven geproduceerd. Echter deze nieuwe formulering is de enige die ook werkzaam is tegen glyfosaatresistente onkruiden.

RNAi technologie kan ook ingezet worden om ziektes en plagen in conventionele gewassen te bestrijden. Er worden bijvoorbeeld RNA-sprays ontwikkeld om de coloradokever in aardappel, bacterieziekten en plaaginsecten in de citrusteelt te bestrijden, of om bijen te beschermen tegen virussen en de varroamijt.[275] Ook wordt gewerkt aan sprays om eigenschappen van planten in het veld te kunnen beïnvloeden, wanneer de groeicondities daarom vragen.

### 3.5.3 Aandachtspunten en uitdagingen

**Toepassingen en producten komen ook op de Europese markt**
De ontwikkeling van RNAi toepassingen lijken vooral in de VS plaats te vinden. Herbicidentolerante gg-gewassen worden niet in Europa geteeld. Het optreden van resistentie in onkruiden is echter niet exclusief gelieerd aan de teelt van gg-gewassen. Resistentie tegen gewasbeschermingsmiddelen en herbiciden is een bijna onvermijdelijk gevolg van het gebruik van deze middelen, omdat geselecteerd wordt op mutaties en ongevoelige organismen.[276] Ook in Europa en Nederland komen herbicideresistente onkruiden voor. Eenzijdig gebruik van een middel werkt resistentieontwikkeling in de hand. Mede doordat het aantal beschikbare herbiciden in Europa sterk terugloopt, kan resistentie bij onkruiden een groeiend probleem worden. Een herbicideformulering die deze resistentie doorbreekt, is dan ook relevant voor Europa. RNAi sprays om insecten of andere plagen te bestrijden zijn zeker interessant voor toepassing in de Europese landbouw. Het is dan ook de verwachting dat indien deze toepassingen effectief zullen blijken te zijn, deze middelen ook op de Europese markt zullen verschijnen.

**Regelgeving**
Genetisch gemodificeerde gewassen waarin een RNAi construct is ingebouwd vallen onder de ggo-regelgeving. Echter bij de andere RNAi toepassingen gaat het om RNA-sprays en worden geen modificaties in het genoom van organismen aangebracht. Daarmee lijken deze toepassingen niet onder de ggo-regelgeving te vallen,[191] maar onder de regelgeving over gewasbeschermingsmiddelen.

**Risicoanalyse**
Voor de risicoanalyse onder de ggo-regelgeving roept de toepassing van RNAi technologie nieuwe vragen op.[277,278] Bij gg-gewassen waar genen uitgeschakeld worden door de inbouw van eigen genen, kan gesteld worden dat de risico's voor mens en milieu over het algemeen klein zullen zijn. Er worden immers geen eigenschappen of genen toegevoegd. Bij de introductie van bijvoorbeeld insectenresistentie in 'RNAi gg-gewassen' ligt dit anders. In de risicoanalyse wordt onder meer gekeken naar de eventuele effecten op andere organismen dan het plaaginsect. Indien een gen is ingebouwd dat codeert voor een eiwit, is de eerste stap om de gezuiverde eiwitten te voeren aan verschillende insecten en organismen onder laboratoriumcondities. Deze benadering is bij RNAi echter lastig tot niet uitvoerbaar. Naast vragen over de specificiteit van het RNAi en hoe dit te testen, zijn er bijvoorbeeld ook vragen over de eventuele persistentie van het RNAi in het milieu.[279]

**Nieuwe technologische ontwikkelingen vragen om kennisopbouw**
Bij nieuwe technologische ontwikkelingen, zoals de inzet van RNAi-technologie, komen vragen naar voren over de veiligheid en de methoden waarop de producten hiervoor getest kunnen worden. Veel van het onderzoek dat gericht is op veiligheid van dit soort nieuwe toepassingen wordt uitgevoerd of gesponsord door de bedrijven die de toepassingen ontwikkelen. Bedrijven hebben deze kennis en informatie nodig om het product op de markt te kunnen krijgen. Voor wetenschappers is veiligheidsonderzoek naar toepassingen vaak wetenschappelijk minder interessant en ook lastiger uitvoerbaar, mede doordat de te testen producten of materiaal niet altijd beschikbaar zijn voor onderzoekers. Onafhankelijke kennisopbouw die ook maatschappelijk robuust is, komt hierdoor in de knel (zie kader Publieke kennispositie in Nederland).

**Publieke kennispositie in Nederland**
De publieke kennispositie in Nederland staat onder druk. De publieke R&D uitgaven zijn de afgelopen jaren gedaald in Nederland,[280] terwijl de private investeringen toenemen. Het belang van de EU als belangrijke publieke onderzoeksfinancier neemt toe. Hiermee lijkt een verschuiving op te treden van een nationale ondersteuning en sturing van de onderzoeksagenda naar een Europese sturing van onderzoek en innovatie.
Daarnaast ligt bij publieke onderzoeksfinanciering vaak het accent op valorisatie van kennis en samenwerking met private partijen. Gegenereerde kennis en materialen zijn daardoor vaak eigendom van bedrijven. Ook raken veel wetenschappers hierdoor geassocieerd met bedrijven, waardoor onafhankelijke wetenschappelijke ondersteuning van het beleid in maatschappelijke domeinen als veiligheid, openbare orde, gezondheidszorg, huisvesting, sociale zekerheid, onderwijs en wetenschap, in het gedrang kan komen.

## 3.5.4 Stakeholder implicaties
De hierboven geschetste ontwikkelingen en aandachtspunten leiden tot een aantal consequenties voor de verschillende stakeholders in het werkveld:

- **Consument:** In de toekomst is het mogelijk dat op (voedsel)producten materiaal (zoals RNA) dat door sommigen geassocieerd wordt met genetische modificatie, aanwezig zal zijn. Hoewel de aanwezigheid van dit materiaal geen risico vormt voor mens of milieu, kan dit onderwerp worden van maatschappelijke discussie. Mensen die genetische modificatie afwijzen, kunnen het ervaren als inbreuk op hun keuzevrijheid, mede omdat ggo-etikettering hier niet van toepassing is.
- **Wetenschap en risicobeoordelaars:** Onvoldoende middelen en toegang tot producten en kennis belemmeren onafhankelijk onderzoek naar bijvoorbeeld de veiligheid en effectiviteit van nieuwe technologieën. Hierdoor kan een kennismonopolie ontstaan bij de ontwikkelaars van deze technologieën.
- **Bedrijfsleven:** Bij het uitblijven van een besluit van de overheid over de juridische status van technologie is het voor bedrijven niet aantrekkelijk te investeren in deze technieken. Innovatie bij bedrijven wordt daardoor geremd en een verslechterende concurrentiepositie ten opzichte van bedrijvenbuiten de EU dreigt.
- **Overheid:** Nieuwe technologieën worden ontwikkeld waarvan onduidelijk is of ze onder de ggo-regelgeving vallen. Een besluit van de overheid over de status van deze technologieën is noodzakelijk. Daarnaast zijn er technologieën die door een deel van de bevolking gevoelsmatig als genetische modificatie worden beschouwd, maar niet onder de ggo-regelgeving vallen. De overheid zal hierop aangesproken worden.
  Het kennismonopolie bij bijvoorbeeld de RNAi-technologie ligt grotendeels bij de ontwikkelaars. Bij een beoordeling van deze technologieën loopt de overheid het risico dat onvoldoende onafhankelijke wetenschappelijke expertise en gegevens beschikbaar zijn. Het is van belang dat de overheid beschikt over eigen expertise en wetenschappelijke kennis en

gegevens uit andere bronnen dan het bedrijfsleven alleen. Alleen dan kan de overheid een volwaardige gesprekspartner zijn die een constructieve rol kan spelen bij het opstellen van veiligheidseisen, testmethoden en criteria e.d.. Dit vraagt om stimulering van onafhankelijk onderzoek naar deze toepassingen.

### 3.5.5 Conclusies

- Biotechnologie verspreidt zich steeds verder in de landbouw. In het verleden waren biotechnologische toepassingen hoofdzakelijk beperkt tot de plantenveredeling, maar in de toekomst zal biotechnologie ook een rol gaan spelen bij de teelt van gewassen.
- Voor de overheid is de uitdaging om enerzijds de kansen die deze nieuwe technologieën bieden te verzilveren en anderzijds de veiligheid te waarborgen. Overregulering kan een bedreiging zijn voor innovatie, maar regelgeving is ook noodzakelijk voor waarborging van de veiligheid en kan daarnaast innovatie helpen door onzekerheden voor bedrijven weg te nemen. Bij nieuwe technologieën zal de overheid in overleg moeten treden met bedrijven en andere stakeholders om criteria en veiligheidsnormen op te stellen. Hierbij is het van belang dat de overheid beschikt over eigen expertise en wetenschappelijke kennis en gegevens uit andere bronnen dan het bedrijfsleven alleen. Alleen dan kan de overheid een volwaardige gesprekspartner zijn die een constructieve rol kan spelen bij het opstellen van veiligheidseisen, testmethoden en criteria e.d.. Dit vraagt om stimulering van onafhankelijk onderzoek naar deze toepassingen.

advertentie

nieuw

Toverbal

bloementinctuur

**Heeft u altijd al bloemen in alle kleuren van de regenboog willen hebben, maar heeft u te weinig plaats om zoveel plantjes te huisvesten?**

**Dan heeft KoPon dé oplossing voor u!**

KoPon komt met een nieuw product waarmee u uw bloemen kunt aanstippen of besproeien: de toverbalbloementinctuur. De tinctuur bevat RNAi, een natuurlijke remmer van plantengenen, dus ook in planten.

De RNAi in onze toverbalbloementinctuur is speciaal ontworpen om de genen die verantwoordelijk zijn voor bloemkleur te reguleren. De tinctuur is op individuele bloemen met een bijgeleverd pipetje aan te brengen en ook – als u meer plaats en bloemen heeft – over meerdere planten te sproeien.

De tinctuur werkt op alle bloeiende planten, maar voor het meest veelkleurige resultaat is er het speciale toverbalzaad, waaruit bloeiende planten met meer kleurgenen dan gemiddeld.

Bij KoPon aangesloten tuincentra leveren ook toverbalplantjes, mocht u niet zelf kunnen of willen opkweken vanaf zaad.

Uw tuin ziet er nooit meer hetzelfde uit!

bestel

2025 2026 2027 2028
2029 2030 2031 2032
2034 2036 2038 2040
2046 2048

## 3.6 GENETISCH GEMODIFICEERDE INSECTEN: INGRIJPEN IN HET ECOSYSTEEM

Genetische modificatie van dieren is een belangrijk onderzoeksinstrument bij wetenschappelijk onderzoek. Andere toepassingen zijn in de afgelopen jaren grotendeels stil komen te liggen, met uitzondering van de modificatie van insecten. Onderzocht wordt of gg-insecten ingezet kunnen worden om infectieziekten terug te dringen of plagen in de landbouw te beteugelen. In verschillende landen van de wereld zijn al veldproeven uitgevoerd. Deze ontwikkelingen bieden kansen voor de volksgezondheid en om het gebruik van insecticiden terug te dringen, maar stuiten ook op bezwaren en verzet. Mede gezien de maatschappelijke discussie die deze trend kan oproepen, is besloten deze ontwikkeling in de trendanalyse op te nemen.

### 3.6.1 Wat zijn gg-insecten?

De afgelopen jaren heeft een aantal infectieziekten zich sterk uitgebreid en verspreid naar andere landen en regionen. Deze ziekten worden aangeduid met de term *emerging diseases*. Veel van deze ziekten worden door insecten over gedragen. Bekende voorbeelden zijn dengue (knokkelkoorts), chikungunya of Zika (zie kader Dengue: een 'emerging disease' ).

**Dengue: een 'emerging disease'**

Dengue, een virusziekte die door muggen verspreid wordt, is exemplarisch voor de *emerging diseases*. De ziekte komt oorspronkelijk uit Afrika en Zuidoost Azië. De wereldwijde opmars van de ziekte is begonnen in de tweede wereldoorlog en heeft een versnelling ondergaan in de jaren 80 van de vorige eeuw. Van een lokale ziekte in beperkte geografische gebieden, is dengue uitgegroeid tot een ziekte die op alle continenten voorkomt, met uitzondering van Antarctica en Europa. Elk jaar maken 50 tot 100 miljoen mensen een infectie door en sterven er 22.000 mensen, vooral kinderen, aan. De opmars van dengue hangt samen met de steeds verdere verspreiding van de muggen *Aedes aegypti* en *A. albopictus*. Na 20 jaar onderzoek werd eind 2015 aangekondigd dat het eerste denguevaccin in Mexico op de markt zal worden gebracht.[281]

Naast (indien beschikbaar) vaccins zijn insecticiden een belangrijk middel om dit soort ziekten in bedwang te houden. De nadelen van chemische controle zijn echter resistentieopbouw tegen de gebruikte middelen, mogelijke milieu- en gezondheidsrisico's en de noodzaak voor herhaaldelijke toepassing omdat broedplaatsen moeilijk toegankelijk zijn. Bovendien zijn chemische middelen in armere delen van de wereld niet altijd voorhanden en betaalbaar.[282]
Genetisch gemodificeerde insecten zijn een alternatief voor het gebruik van insecticiden. Het onderzoek richt zich op het ontwikkelen van gg-insecten die niet langer in staat zijn om de ziekteverwekker (parasiet of virus) over te dragen, of op het terugdringen van de insectenpopulatie, zodat de infectiedruk verlaagd wordt. Het voordeel is onder andere dat de kans op resistentieontwikkeling veel kleiner is, geen middelen schadelijk voor mens en milieu ingezet hoeven te worden, en de bestrijding soortspecifiek is.

Voor het terugdringen van insectenpopulaties wordt de oude technologie van 'steriele mannetjes' met biotechnologie nieuw leven ingeblazen.[55] (zie kader Steriele Insecten Techniek (SIT)) Bij de klassieke steriele mannetjes techniek worden insecten bestraald door een radioactieve bron, waardoor ze steriel worden. Vervolgens worden grote aantallen van deze steriele insecten uitgezet. Doordat bij paring met een steriele man het vrouwtje geen nakomelingen zal produceren, wordt de populatie kleiner. Nadelen van de techniek zijn dat door de bestraling de insecten vaak minder fit zijn dan de natuurlijke populatie, dat mede daardoor herhaalde behandelingen nodig zijn om een populatie uit te roeien of te beheersen, en dat het scheiden van mannetjes en vrouwtjes soms moeilijk uitvoerbaar is.

**Steriele Insecten Techniek (SIT)**
In de jaren vijftig is SIT voor het eerst succesvol toegepast om de 'Screw-worm fly' uit te roeien in delen van Noord-Amerika. In de jaren '50 zorgden de larven van deze vliegen voor grote schade ($200 miljoen per jaar) in de Amerikaanse vlees en zuivelindustrie. In 1954 werd de eerste succesvolle proef gedaan met SIT op Curaçao, daarna volgden de VS, Mexico en andere delen in Centraal-Amerika. Tussen 1944 en 1994 zijn wereldwijd meer dan 30 SIT-releases gedaan met organismen om ziektes of plagen te bestrijden. De techniek is ook toegepast in Mexico en Japan om fruitvliegen te bestrijden en in Afrika om de Tseetsee vlieg te bestrijden. De techniek wordt nog steeds toegepast in diverse landen, waaronder Nederland ter bestrijding van de uienvlieg.[283] Naast succesverhalen zijn er ook fouten gemaakt met SIT. De massabestraling van insecten werd soms niet goed uitgevoerd waardoor grote hoeveelheden niet-steriele, gekweekte insecten in het milieu zijn vrijgelaten.[284]

## 3.6.2 Toepassingen

Een Engels bedrijf heeft een alternatieve techniek ontwikkeld door middel van genetische modificatie van insecten.[285] In de insecten wordt een gen ingebouwd dat dodelijk is voor het insect. In het laboratorium wordt het gen onderdrukt door de toevoeging van een antibioticum in het voer, zodat ze gekweekt kunnen worden. Als de insecten in het wild worden losgelaten, zullen ze paren met hun wilde soortgenoten. De nakomelingen sterven als larve omdat het gen niet langer onderdrukt wordt door het antibioticum. Ook de losgelaten gg-insecten sterven na enige tijd. Deze gg-insecten hebben als voordeel boven de 'traditionele' steriele mannetjes techniek dat geen verlies van fitness is door de bestraling en dat de selectie op mannetjes eenvoudig uitgevoerd kan worden. In eerst instantie heeft het bedrijf zich gericht op bestrijding van muggenpopulaties om dengue en malaria terug te dringen. Veldexperimenten, waarbij miljoenen gg-muggen zijn uitgezet, zijn onder andere uitgevoerd op de Kaaimaneilanden, in Panama en Brazilië.[286–288] Ook is een groot experiment gepland in Florida.[289,290] Er is ook belangstelling om veldexperimenten uit te voeren in Caribisch Nederland (St Eustatius en Saba).

Met de hierboven beschreven techniek is het over het algemeen niet mogelijk om een insectenpopulatie geheel uit te roeien. Ook met de klassieke steriele-mannetjes-techniek is dat alleen gelukt op relatief kleine eilanden, waar geen instroom van insecten uit andere gebieden plaatsvindt. Alleen dan is het mogelijk om met een overmaat van losgelaten insecten de populatie te overspoelen. Hoe groter het gebied en de te bestrijden insectenpopulatie wordt, en hoe groter de kans op instroom van nieuwe insecten is, hoe groter het aantal los te laten gg-insecten wordt. Het bedrijf stelt dat in haar veldproeven het aantal muggen met 90 tot 99% teruggedrongen werd.

Andere onderzoekers richten zich op het gebruik van *gene drive* systemen (*zie § 3.2 CRISPR-Cas*). Het voordeel hiervan is dat slechts een beperkt aantal gg-insecten losgelaten hoeft te worden, omdat de ingebrachte eigenschap of gen zich versneld verspreidt door de populatie. Een onderzoeksteam van het Imperial College London heeft een *gene drive* systeem ontwikkeld dat de genen die betrokken zijn bij de eiproductie in vrouwelijke muggen, verstoord.[188] Dit soort systemen staat nog in de kinderschoenen en is nog niet getest onder veldproefomstandigheden. Indien een *gene drive* systeem werkt in het veld, kan het de populatie van ziekteoverdragende insecten sterk reduceren. Onwaarschijnlijk is dat met een *gene drive* systeem een populatie insecten geheel uitgeroeid kan worden.

Naast het terugdringen van insectenpopulaties wordt ook gewerkt aan het vervangen van wildtype populaties met insecten die niet langer in staat zijn ziekteverwekkers over te dragen. Onlangs zijn hiermee veelbelovende eerste resultaten geboekt bij malaria. Malaria is een van de belangrijkste infectieziekten in de wereld. Malaria wordt, net als dengue, door geïnfecteer-

de muggen overgedragen. De mug is niet alleen de overbrenger van de parasiet, maar naast de mens ook de tweede gastheer en daarmee essentieel voor de levenscyclus van de parasiet. Als de ontwikkeling van de parasiet in de mug verstoord kan worden, wordt daarmee de gehele levenscyclus verbroken en kan de mens niet langer geïnfecteerd raken. Door een antilichaam gericht tegen de parasiet in gg-muggen in te bouwen, kunnen muggen min of meer 'resistent' gemaakt worden.[291] Echter tot voor kort was het niet mogelijk om zo'n gen of eigenschap door de wilde populatie te verspreiden. Onderzoekers hebben onlangs in gg-muggen het antilichaamgen gecombineerd met een CRISPR-Cas *gene drive* systeem. De nakomelingen van deze muggen bleken nagenoeg allemaal (>99%) het 'resistentiegen' te bevatten.[178] De onderzoekers stellen binnen een jaar een veldproef te kunnen uitvoeren, maar hiermee te wachten omdat dat ze niet op de maatschappelijke discussie over '*gene drives*' willen vooruitlopen.[292]

**Een alternatieve methode: de bacterie Wolbachia**
Een andere methode om infectieziekten te bestrijden, is door muggen te infecteren met de bacterie *Wolbachia*. Wolbachia kan gezien worden als een natuurlijk *gene drive* systeem. In de natuur komen wolbachiasoorten voor bij tal van verschillende insecten. De bacterie leeft in de insectencel, en kan tal van weefsels infecteren, maar is met name aanwezig in de vrouwelijke geslachtsorganen. Sommige wolbachiasoorten zijn symbiotisch, anderen zetten hun gastheer aan tot ongeslachtelijke voortplanting of tot alleen vrouwelijke nakomelingen, maar er zijn ook parasitische soorten die de levensduur van hun gastheer ongunstig beïnvloeden.
Wolbachiabacteriën komen van nature niet voor in de overbrenger van dengue, de mug *A. aegypti*. Maar het is wel mogelijk om Wolbachia in deze muggensoort te introduceren.[293] Australische onderzoekers hebben een wolbachiastam gevonden die de vermeerdering van het denguevirus in deze mug, blokkeert.[294] Deze bacteriestam heeft geen invloed op de levensduur van de mug, en is in staat zich te verspreiden door een muggenpopulatie doordat alleen (geïnfecteerde) vrouwelijke nakomelingen worden geproduceerd.[295] In veldexperimenten in Australië bleek dat door de verspreiding van beperkte aantallen geïnfecteerde muggen, uiteindelijk 80% van de gehele muggenpopulatie geïnfecteerd raakte.[296] Veldexperimenten met deze wolbachiastam zijn uitgevoerd in Vietnam, Indonesië en Brazilië.[297]
Andere onderzoekers proberen de Aziatische tijgermug (*A. albopticus*) terug te dringen door gebruik te maken van het feit dat als twee muggen paren die elk een andere wolbachiabacterie bij zich dragen de eitjes niet kunnen ontwikkelen en dus geen nakomelingen geproduceerd worden.[298] Dit is een variant op de steriele-mannetjes-techniek. Door mannelijke muggen te verspreiden die een andere Wolbachia met zich meedragen dan aanwezig in de natuurlijke populatie, wordt de populatiegroei sterk geremd.

**Landbouw en gg-insecten**
Het Engelse bedrijf dat de steriele gg-muggen heeft ontwikkeld, wil dezelfde techniek inzetten om insectenplagen in de landbouw te bestrijden.[299] In de VS zijn 3 jaar lang veldproeven uitgevoerd om de *Pink Bollworm* rups in katoen te bestrijden.[300] Volgens het bedrijf zijn in deze veldproeven ongeveer 20 miljoen gg-vlinders verspreid. Ook hebben veldproeven onder semi-ingeperkte omstandigheden in de VS plaatsgevonden met gg-koolmotten (een plaag op alle koolachtigen) en zullen in 2016 open veldproeven plaatsvinden.[301] In Australië zullen kasproeven en in Brazilië een veldproef uitgevoerd worden om de Middellandse-zeevlieg te bestrijden. In Spanje is een vergunningaanvraag ingediend voor een (semi-ingeperkte) veldproef om de olijfvlieg te bestrijden met gg-vliegen. De vergunningaanvraag is vooralsnog niet afgegeven in verband met vragen over inperking van de insecten en hoe omgegaan moet worden met de aanwezigheid van (dode) gg-insecten op de olijven.

### 3.6.3 Aandachtspunten en uitdagingen

**Maatschappelijk debat: nut en risico**
De inzet van gg-insecten biedt kansen om infectieziekten van dier en mens en plaaginsecten in de landbouw terug te dringen, en het gebruik van insecticiden te verminderen. Het Britse Ho-

gerhuis is zelfs van mening dat het een morele plicht is om zo snel mogelijk in veldexperimenten te onderzoeken of met gg-insecten ernstige ziekten en landbouwkundige plagen bestreden kunnen worden.[302] Verder zijn de Hogerhuisleden van mening dat de EU Regelgeving '*woefully inadequate*' is voor gg-insecten en onnodige blokkades opwerpt voor veldproeven en daarom zo snel mogelijk aangepast moet worden. Het in de natuur verspreiden van gg-insecten stuit echter ook op bezwaren.[303] Bij de veldproeven om infectieziekten terug te dringen richtten de bezwaren zich onder meer op veiligheid, mogelijke effecten op ecosysteem en biodiversiteit. Het wegvallen of terugdringen van een populatie kan in theorie gevolgen hebben voor het hele ecosysteem. Daarnaast spelen vertrouwen, keuzevrijheid en sociaal-economische overwegingen een rol in de discussie. Het gebrek aan transparantie en publieke consultatie bij de eerste veldproeven met gg-muggen heeft tot kritiek geleid. Enerzijds kan worden gesteld dat de bestrijding van plagen een overheidsbesluit is. Anderzijds heeft genetische modificatie altijd een uitzonderingspositie gehad, waarbij individuele keuzevrijheid een belangrijke rol vervult als wisselgeld. Bij de introductie van gg-muggen in het milieu is dit echter beperkt mogelijk. Hoe moet worden omgegaan met mensen (hoe klein de groep ook) die principiële of religieuze bezwaren hebben tegen de introductie van gg-muggen? In hoeverre worden ontwikkelingslanden in een afhankelijke positie geplaatst van een westers bedrijf en wie is eigenaar van eventuele problemen wanneer de muggen eenmaal in het milieu zijn gebracht?
Bij landbouwkundige toepassingen zijn er ook bezwaren vanuit de biologische teelt. De gg-insecten kunnen zich verspreiden naar de akkers van biologische boeren en aanwezig zijn op hun producten.[304]

**Toepassingen en producten komen ook op de Europese markt**
Inzet van gg-insecten binnen (Europees) Nederland valt op korte termijn niet te verwachten. Indien echter gg-insecten ingezet zouden worden in teelten buiten Nederland, is het niet uitgesloten dat op geïmporteerde producten dood materiaal van gg-insecten aanwezig is. Hoewel hier geen risico's voor mens of milieu aan verbonden lijken te zijn, kan dit door sommigen als een inbreuk op de keuzevrijheid ervaren worden. Mede omdat etikettering vanwege de mogelijke aanwezigheid van ggo-materiaal niet verplicht zal zijn.

**Veldexperimenten in het Koninkrijk der Nederlanden**
Eilanden in het Caribisch gebied waar infectieziekten zoals dengue voorkomen zijn geschikt voor veldproeven omdat dit geïsoleerde gebieden zijn met beperkte mogelijkheden voor de 'aanvoer' van nieuwe muggenpopulaties. Het effect van de methode kan daarom goed getest worden.
Het is waarschijnlijk dat veldexperimenten gericht op de bestrijding van muggen in Caribisch Nederland (BES-eilanden) zullen gaan plaatsvinden. Deze gebiedsdelen vallen niet onder Nederlandse ggo-regelgeving. De vraag is of en welke regelgeving dan wel van toepassing is. Daarnaast spelen vragen zoals welke instantie bevoegd is om een vergunning af te geven, of de betroffen instantie voldoende inhoudelijke expertise bezit om een risicobeoordeling te kunnen uitvoeren, hoe de wetenschappelijke ondersteuning bij het vergunningverleningsproces geregeld is en hoe de controle geregeld is.

### 3.6.4 Stakeholder implicaties

Bij toepassingen van gg-insecten zijn verschillende stakeholders betrokken:

- **Burger en consument:** Consumenten kunnen te maken krijgen met (geïmporteerde ) voedselproducten die materiaal van dode gg-insecten bevat. Daarnaast kunnen burgers als toerist te maken krijgen met de toepassing van gg-insecten. Tijdens het wereldkampioenschap voetbal in Brazilië in 2014 waren er plannen voor een veldproef met de gg-insecten om de bezoekers te behoeden voor knokkelkoorts.[305] Met de Olympische Spelen in de zomer van 2016 in het vooruitzicht en de uitbraak van het Zikavirus, worden proeven gedaan met steriele-mannetjes, Wolbachia en gg-insecten.[306–309]

- **Bedrijven:** Het ontwikkelen en vooral de inzet van gg-insecten kan op maatschappelijke bezwaren stuiten Bedrijven moeten zich bewust zijn van de maatschappelijke bezwaren. Dit vraagt om een goede communicatie en consultatie van alle betrokkenen.
- **Risicobeoordelende instanties:** Risicobeoordelaars moeten zorgen dat ze voldoende expertise in huis hebben om nieuwe toepassingen met gg-insecten te kunnen beoordelen.
- **Overheid:** De regelgeving moet voldoende toegesneden zijn op de beoordeling van veldexperimenten e.d. met gg-insecten. Daarbij moet niet alleen gedacht worden aan de regelgeving die betrekking heeft op het Nederlandse grondgebied, maar ook aan de andere landen en bijzondere gemeenten in het Koninkrijk der Nederlanden.

### 3.6.5 Conclusies

Op dit moment wordt volop geëxperimenteerd met gg-insecten om infectieziekten, zoals zika, dengue en malaria, te bestrijden. Naar verwachting zullen dergelijke veldexperimenten ook plaatsvinden in St Eustatius en Saba. De situatie rond de regelgeving en vergunningen voor dergelijke experimenten in het Caribische deel van het Koninkrijk der Nederlanden is onduidelijk. Het Nederlandse Besluit en Regeling ggo is niet van toepassing en in de Wet volkshuisvesting, ruimtelijke ordening en milieubeheer BES is geen artikel over genetische modificatie opgenomen.
In het verleden waren biotechnologische toepassingen in de landbouw hoofdzakelijk beperkt tot de plantenveredeling, maar in de toekomst zal biotechnologie ook een rol gaan spelen bij het teeltmanagement van gewassen bijvoorbeeld door de bestrijding van plagen met gg-insecten.

favorieten

Koninklijk Instituut voor
Volksgezondheid en Milieu

Home Nieuws Publicaties Onderwerpen KIVM

**Bull's eye:**
**Lyme gaat het loodje leggen**

Wetenschappers van het KIVM zijn erin geslaagd schapenteken zodanig genetisch te modificeren dat de lymebacterie *Borrelia* niet meer in de darm van de teek kan overleven.

De technieken die daarvoor gebruikt zijn werden al jaren succesvol toegepast bij het modificeren van verschillende soorten muggen. Daar had de modificatie tot doel de verspreiding van infectieziekten zoals malaria en dengue te stoppen.

Omdat de schapenteek - de belangrijkste vector voor overdracht van *Borrelia* bacteriën – een spinachtige en geen insect is, kon de muggentechniek niet direct gebruikt worden.

Ook was het zoeken naar de cruciale genen die het overleven van de bacterie zou beperken maar de vitaliteit van de teek niet zou aantasten en liefst zou vergroten ten opzichte van 'wilde' teken. Inmiddels zijn gemodificeerde teken uitgezet in heel Nederland, door ze uit te strooien in hoog gras en struiken op en langs wildpaden.

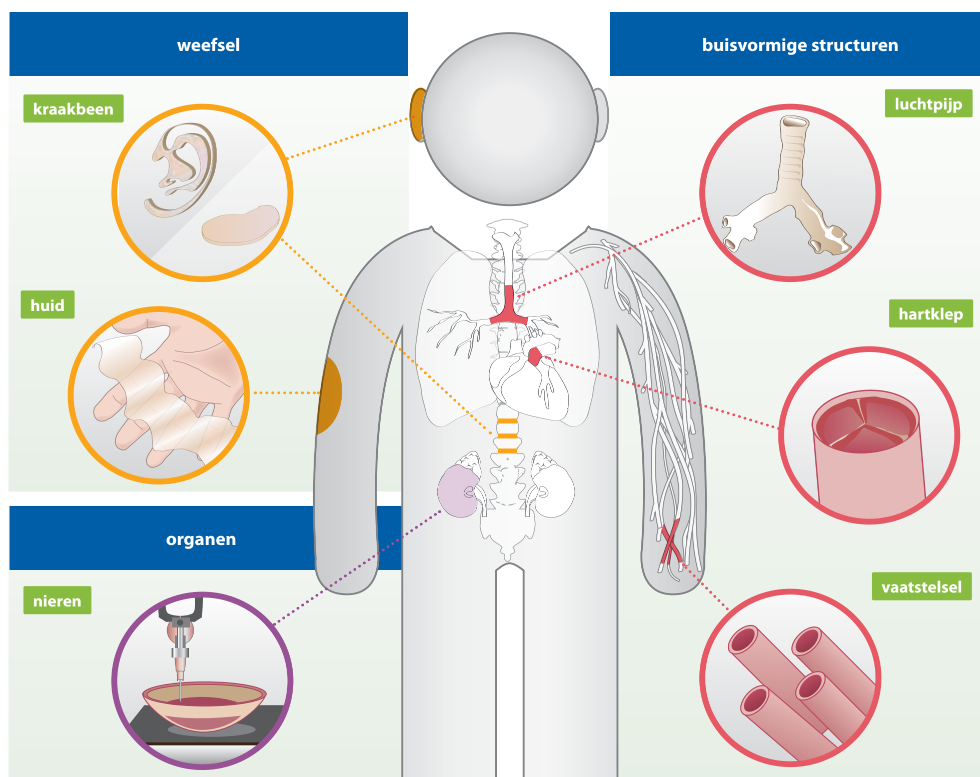
De verspreiding van de teken en het vóórkomen van lymeziekte zal nauwkeurig worden gemonitord. Andere Europese landen en de Verenigde Staten hebben al belangstelling getoond voor de KIVM methode.

Omdat het even duurt voordat de *Borrelia* bacterie helemaal zal zijn uitgebannen, blijven in ieder geval dit seizoen de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen van kracht: op de paden blijven, op teken controleren en meteen verwijderen.

2025 2026 2027 2028
2029 2030 2031 2032
2034 2036 2038 2040
2046 2048

## 3.7 3D BIOPRINTING: LICHAAMSONDERDELEN OP MAAT

3D printing is niet meer uit het nieuws weg te denken. De toepassingen van 3D printing zijn divers en liggen zowel in de consumentensector als in professionele sectoren zoals architectuur, marketing en de medische sector. De 3D printtechnologie heeft een enorme vlucht genomen en wordt gebruikt om objecten te printen van allerlei materialen waaronder papier, kunststof, metaal, voedsel en sinds enkele jaren ook organisch materiaal zoals levende cellen en weefsels: 3D bioprinting. De ontwikkelingen op dit gebied bevinden zich in de hypefase[t] en er wordt volop gespeculeerd over de ongekende mogelijkheden van het printen van weefsels en organen. Technische uitdagingen vormen vooralsnog een van de grootste belemmering voor het toepassen van geprinte weefsels of organen van lichaamseigen materiaal in patiënten. De ontwikkelingen lijken echter snel te gaan en wanneer deze toepassingen dichterbij komen, zullen ook andere vraagstukken opkomen zoals veiligheid van en eigendomsrechten op 3D geprinte weefsels, verschillen in internationale regelgeving voor het gebruik van 3D geprinte producten, en de aansprakelijkheid bij nadelige effecten.




**Figuur 9: 3D bioprinting: onderzoek richt zich vooralsnog op het printen van uniforme structuren zoals huid of kraakbeen en meer complexe vormen zoals bloedvaten. Uiteindelijk wil men in staat zijn om volledige functionele organen te printen bestaande uit verschillende weefsels**

### 3.7.1 Wat is 3D (bio)printing?

3D bioprinting is een multidisciplinair veld waarbij techniek, biologie, chemie en wiskunde worden toegepast om één of meerdere soorten levende structuren of biomedische implantaten te genereren met behulp van computergestuurde 3D printtechnologie.[310–312] De eerste octrooien op deze techniek werden in 2006 toegekend in de VS.[313] De toepassingen van 3D printing in de medische sector lagen eerst vooral bij het maken van op maat gemaakte pro-

t http://www.gartner.com/technology/research/methodologies/hype-cycle.jsp

theses, implantaten en op schaal gemaakte modellen, maar verschuiven de afgelopen jaren naar biocompatibele implantaten die levende cellen bevatten. Bedrijven streven ernaar in de toekomst 3D geprinte weefsels en organen te produceren die volledig uit levende cellen bestaan. Onderzoekers streven ernaar om naast het printen van relatief eenvoudige structuren zoals huid en kraakbeen ook meer complexe vormen zoals hartkleppen en mogelijk organen te kunnen printen (zie figuur 9).
Om weefsel te printen worden levende cellen geïsoleerd uit een donor of patiënt. De cellen worden vermenigvuldigd en kunnen eventueel worden aangepast, bijvoorbeeld door het genereren van specifieke soorten cellen uit stamcellen. Voordat levende cellen 'geprint' kunnen worden, moeten ze gemengd worden met een (deels) vloeibare stof die de cellen voorziet van zuurstof en voedingsstoffen. Het mengsel ('bioinkt') kan vervolgens in een printer cartridge geplaatst worden om driedimensionaal geprint te worden in de gewenste vorm (bijvoorbeeld op basis van medische scans van de patiënt). Vooralsnog wordt hierbij meestal een biocompatibele mal of model gebruikt waarop of waarin de cellen worden aangebracht. Ook deze modellen worden op maat geprint met 3D print technologie.

### 3.7.2 Toepassingen van 3D bioprinting

De directe toepassing van 3D printing voor patiënten betreft op dit moment nog vooral het produceren van op maat gemaakte modellen[314], protheses[315] en implantaten van niet-lichaamseigen materiaal, zoals kunststof of titanium. Met 3D technologie kunnen deze op maat gemaakt worden op basis van patiënten scans. Het aantal medische implantaten dat op deze manier tot stand komt, neemt in snel tempo toe. In 2012 kreeg een patiënt een 3D geprinte onderkaak.[316] Daarnaast zijn onder meer geprinte implantaten voor schedels (zie kader 3D geprinte schedel), nek en ruggenwervels, bekken, heup, sternum en ribben succesvol geplaatst.[317–323]

**3D geprinte schedel**

In 2013 kreeg een patiënt een 3D geprint implantaat van kunststof dat 75% van zijn schedeldak (*cranium*) verving.[324] Specialisten analyseerden de vorm van het hoofd van de patiënt en printten vervolgens laag voor laag een 3D implantaat. De schedeldelen zijn gemaakt van een biomedische polymeer die veel gelijkenissen vertoont met bot. Doordat de 3D printer zeer precies oppervlaktedetails kan creëren, sluit deze perfect aan op de patiënt en wordt celgroei over het implantaat bevorderd. Ook in Nederland is deze techniek in 2014 succesvol toegepast waarbij het cranium van een 22-jarige patiënte vrijwel volledig vervangen werd tijdens een 23 uur durende operatie.[325]

De stap van 3D printing naar bioprinting is een overgangsvorm waarbij biocompatibele niet-lichaamseigen materialen worden geprint als platform voor levende cellen. Deze kunnen worden gebruikt als (tijdelijke) vervanger of implantaat/prothese. 3D bioprinting is tevens een belangrijk hulpmiddel bij *tissue engineering* wanneer een *scaffold* van biomateriaal geprint wordt dat vervolgens bezaaid wordt met levende cellen.[326] Voorbeelden van biomaterialen zijn alginaat en synthetische hydrogels.[327,328] Alginaat is een natuurlijk polysaccharide gebaseerd op algen. Een hydrogel is een zacht, biocompatibel materiaal dat bestaat uit watermoleculen die zijn ingekapseld in een rubberachtig polymeernetwerk dat structuur en vorm bepaalt. De eerste 3D geprinte producten in deze categorie zijn al op de markt. Een voorbeeld is een product dat gebruikt wordt als tijdelijke vervanging van het hersenvlies (*dura mater*) na hersenoperaties. Het materiaal lost na verloop van tijd op, zodat het lichaam tijd heeft om de eigen *dura mater* te herstellen.[329] Dit product werd in 2011 toegelaten tot de Europese markt.[330] Diverse andere producten zijn in ontwikkeling zoals de vervanging van kraakbeen door biocompatibele hydrogels of kunstsubstraten waarin levende cellen zijn opgenomen voor het herstellen van oren en neuzen.[331–333] In 2013 werd een spalk voor een luchtpijp (trachea) geplaatst bij een patiënt.[334] Ook wordt gewerkt aan meer complexe structuren zoals hartkleppen.[326] Begin 2016

rapporteren onderzoekers uit de VS dat ze bot, spier en oren op ware grootte hebben geprint van levende cellen in combinatie met biocompatibele polymeren en hydrogels. De structuren werden geïmplanteerd in muizen en vormden daar functioneel weefsel inclusief een systeem van bloedvaten.[335] Tijdens de jaarlijkse meeting van de *Endocrine Society* in de VS presenteren onderzoekers in 2016 een eerste aanzet voor een 3D geprinte eierstok van biocompatibel materiaal waarin hormoonproducerende cellen en onrijpe eicellen worden geplaatst.[336]

3D geprinte structuren die volledig uit levende materialen bestaan, worden nog niet toegepast in mensen. Deze weefsels worden wel gebruikt in onderzoek en preklinische testen, bijvoorbeeld voor het maken van ziektemodellen en het testen van geneesmiddelen. Een Amerikaans bedrijf richt zich op de commerciële productie van weefsels voor preklinische testen en onderzoek van lichaamsfuncties, zoals lever, nieren en bot.[337] Het testen op menselijk weefsel wordt genoemd als een waardevolle overbrugging tussen dierproeven en klinische trials. Door verschillen tussen mens en dier blijken bevindingen uit succesvolle dierproeven in de klinische fase bij mensen vaak niet te reproduceren.[338,339] Het eerste commerciële product van het bedrijf is 3D geprint functioneel leverweefsel (zie kader Geprinte lever voor farmaceutische testen).

**Geprinte lever voor farmaceutische testen**

De exVive3D™ Liver is een weefselmodel voor de lever dat tot stand gekomen is met behulp van levercellen (hepatocyten) van drie verschillende menselijke donoren. Het is een menselijk model geschikt voor het bepalen van (toxische) effecten (acute en chronische) op leverfunctie en metaboliet vorming.[340] Het leverweefsel is functioneel en stabiel voor minstens 40 dagen. Het product dat het bedrijf levert is een service contract, waarbij farmaceuten bijvoorbeeld het effect van een (potentieel) geneesmiddel kunnen laten testen op het lever model. Het bedrijf werkt aan een soortgelijk model voor nierweefsel.[341]

Naast de farmaceutische industrie bieden 3D geprinte weefsels ook nieuwe mogelijkheden voor cosmeticabedrijven. Het 3D printen van huidweefsel is een volgende stap naar een realistisch model voor de huid voor het testen van producten.[342] Met name cosmeticaproducenten in Europa zijn hierin geïnteresseerd, aangezien dierproeven voor cosmeticadoeleinden niet meer zijn toegestaan sinds 2004.[343]

Naast diverse (startup) bedrijven, wordt volop onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van bioprinting. Wetenschappers richten zich op de productie van 3D geprinte huidweefsels met het oog op transplantatie voor brandwondenslachtoffers.[344,345] In Engeland werkt men aan het printen van zachte weefsels en botweefsel voor reconstructieve ingrepen.[346] In de VS werkt een biotechnologiebedrijf met een universiteit aan de ontwikkeling van een gespecialiseerde 3D printer voor botten.[347] Eveneens in de VS combineren onderzoekers bioprinting met nanotechnologie om weefsels te printen die het herstel van zenuwcellen kunnen faciliteren.[348] In 2015 slaagden Amerikaanse onderzoekers erin om de motoriek van een rat te herstellen door een op maat geprinte zenuw waarin zenuwcellen konden groeien.[349] Schotse onderzoekers printten voor het eerst met zeer delicate stamcellen in het najaar van 2015.[350] Deze cellen waren na het printproces intact en in staat om zich te differentiëren tot specifieke cellen. Voor het printen van functionele organen is de vorming van bloedvaten essentieel. Onderzoekers van een Duits bedrijf combineren verschillende printtechnieken om in hoge resolutie vertakte en poreuze bloedvaten te kunnen printen.[351,352] De benodigde vertakkingen worden berekend met wiskundige simulaties om een uniforme doorbloeding van weefsel te bewerkstelligen. Eind 2015 slaagden onderzoekers in de VS erin om weefsel te printen, waarin op basis van aangebrachte bloedvaten vanzelf nieuwe kleine bloedvaatjes (vertakkingen) gevormd worden.[353]
Begin 2016 presenteren onderzoekers nog een andere methode om meerdere lagen weefsel te printen dat voldoende doorbloed is om tot zes weken functioneel te blijven.[354]

Maar ook de eerste berichten over volledig geprinte organen hebben het nieuws gehaald. Eind 2015 claimen Russische wetenschappers de eerste schildklier te hebben geprint en geïmplanteerd in een muis.[355-357] Bioprinting wordt daarnaast toegepast voor het creëren van

zogeheten ‘organoïden’ (zie kader Miniatuurorganen uit de printer). Dit zijn miniatuurorganen die gebruikt kunnen worden voor het testen van geneesmiddelen of orgaanfunctie.

**Miniatuurorganen uit de printer**

*Organoids* zijn structuren van gespecialiseerde cellen die representatief zijn voor orgaanfuncties zoals het hart, de longen, lever, de nieren etc. *Organoids* zijn rond en hol van binnen, maar bestaan uit alle cellen waaruit het gewenste orgaan ook bestaat.[358] Deze miniatuurorganen kunnen aan elkaar gekoppeld worden met een circulerend bloedsubstituut om het effect van chemische en biologische middelen te testen. Deze toepassing biedt ook mogelijkheden voor het testen van potentiële behandelingen bij patiënten. De eerste organoïden voor de darmfunctie werden ontwikkeld door een team van het Hubrecht laboratorium in Utrecht.[359] Inmiddels wordt gewerkt aan andere organoïden die representatief zijn voor de hersenen, hart en de lever.[360] In eerste instantie werd de 3D structuur van deze organoïden gecreëerd door gespecificeerde cellen om een platform te laten groeien. Inmiddels zijn de eerste organoïden met behulp van 3D bioprinting gemaakt die functies van hart en levercellen kunnen nabootsen.[361]

3D bioprinting richt zich vooral op medische toepassingen bij mensen. Echter, ook andere toepassingen worden verkend, zoals het printen van vlees of leer.[362] In 2013 presenteerde een Nederlands team van onderzoekers uit Maastricht de eerste 3D geprinte hamburger.[363] De uitdagingen voor kweekvlees voor de consumentenmarkt zijn zowel technisch (smaak en structuur) als financieel.[361] De Nederlandse onderzoekers zijn begin 2016 een bedrijf gestart en verwachten binnen vijf jaar betaalbaar kweekvlees op de markt te kunnen brengen.[364]

**3D bioprinting In Nederland**

In Nederland wordt volop gewerkt aan 3D bioprinting. In Utrecht is in 2014 een speciale bioprinting faciliteit opgezet met een gespecialiseerde internationale opleiding BIOFAB (*Biofabrication Training for Future Manufacturing*) om biomedische ingenieurs op te leiden.[365–367]
De meeste ontwikkelingen op het gebied van 3D bioprinting die tot nog toe beschreven zijn, betreffen het *in vitro* printen van (deels) biologische constructen. Inmiddels zijn echter ook de eerste *proof of concept* studies voor *in vivo* bioprinting gerapporteerd.[368,369] Hierbij worden cellen of weefsels direct in of op het lichaam geprint. Onderzoekers van het LUMC en het Erasmus MC wonnen eind 2015 de ‘Open Mind’ award voor hun plannen om een 3D printer te ontwikkelen om foetussen met *spina bifida*[u] al in de baarmoeder te kunnen behandelen.[370]
Kinderen worden nu direct na de geboorte geopereerd om het ruggetje dicht te maken, maar de zenuwen zijn dan al beschadigd. Door een dun naaldje gekoppeld aan een 3D printer in te brengen in de vruchtzak kan ter plaatse een kapje geprint worden over het defect in de rug zodat deze beschermd wordt tot na de geboorte.

## 3.7.3 Aandachtspunten en uitdagingen

**Technische uitdagingen**

De technische uitdagingen bij 3D bioprinting worden onder meer gevormd door de hoge temperaturen bij het printen en het gebruik van (organische) oplosmiddelen. Deze tasten de levensvatbaarheid, functie en de stabiliteit van levende cellen aan. Daarnaast vormt de complexiteit en diversiteit van organen en weefsels een uitdaging. Vrijwel alle organen en weefsels zijn opgebouwd uit meerdere typen cellen en moeten voorzien worden van zuurstof en voedingsstoffen via bloedvaten. Voor het printen worden verschillende technieken gebruikt zoals *photolithography, magnetic bioprinting, stereolithography* en *direct cell extrusion*. Elk van deze

u Spina bifida of ‘open ruggetje’ is een aangeboren aandoening als gevolg van een ontwikkelingsstoornis van het ruggenmerg en de wervelkolom. De aandoening komt voor bij 4,5 op de 10.000 geboorten per jaar.

technieken heeft zijn eigen voor- en nadelen. Diverse (startup) bedrijven en onderzoeksgroepen richten zich op de productie van 3D printers die specifiek zijn toegesneden op het printen met levende cellen en de productie van biocompatibele materialen ('bioinkt').[371,372,334] Deze materialen moeten geschikt zijn om mee te printen, om de functie en stabiliteit van de levende cellen te behouden en mogen niet worden afgestoten door het lichaam van de ontvanger.

**Regelgeving**
De toepassing van 3D printing roept vragen op over regelgeving, eigenaarschap en aansprakelijkheid. Bij combinaties van lichaamseigen- en niet-lichaamseigen materiaal speelt bijvoorbeeld de vraag of het product een geneesmiddel of een implantaat betreft. De regelgeving hiervoor is zeer verschillend. Geprinte weefsels zijn gebaseerd op cellen van een donor, bij klinische toepassingen in de toekomst gaat het daarbij waarschijnlijk om lichaamseigen materiaal van de patiënt. Mogelijk kan geprint humaan weefsel geoctrooieerd worden, zolang dit niet structureel identiek is aan het oorspronkelijke weefsel.[373] Het octrooieren van bioprinting processen en printers lijkt echter meer voor de hand te liggen dan het octrooieren van de weefsels zelf. Daarnaast is de vraag of en in hoeverre de regelgeving is toegesneden op het beoordelen van deze nieuwe producten op veiligheid en effectiviteit. Toepassingen in patiënten liggen vooralsnog in de toekomst, maar de geprinte weefsels worden al gebruikt voor het testen van geneesmiddelen, gevaarlijke stoffen en cosmetica. Hoe adequaat zijn deze testen en welke rol kunnen ze spelen in de risicoanalyse van beoordelende instanties? Bedrijven in de VS werken samen met de *Food and Drug Administration* (FDA) om knelpunten in de regelgeving tijdig te kunnen identificeren en waar mogelijk te stroomlijnen.[374] Net als bij sommige andere biotechnologische toepassingen kunnen internationale verschillen in regelgeving tot handelsproblemen en een ongelijk speelveld leiden. Naast de adequaatheid van de huidige regelgeving voor de beoordeling van nieuwe producten spelen vragen over aansprakelijkheid bij nadelige effecten wanneer deze weefsels bij patiënten worden gebruikt.[375, 376] Als de geprinte weefsels en organen toegepast worden in mensen, zal onderzocht moeten worden of ze functioneel en stabiel blijven en geen gezondheidsrisico's (bijvoorbeeld kanker door 'woekering' van de geprinte cellen) met zich meebrengen.

**Ethiek**
Het 3D printen van levende cellen roept ethische vragen op over de richting waarin nieuwe regelgeving moet worden ontwikkeld.[377] Daarbij gaat het niet alleen om technische vraagstukken - zoals standaardisering, kwaliteitswaarborging en intellectueel eigendom – maar ook om vragen over sociale rechtvaardigheid en *human enhancement*.[378] Zoals bij veel dure – mogelijk levensreddende technologieën – zijn de vragen 'wie gaat voor deze technologie betalen?' en 'voor wie is deze technologie toegankelijk?' cruciaal. Ook de vragen die door *human enhancement* worden opgeroepen spelen op dit terrein. Verandert het beeld van het menselijk lichaam als door bioprinting gemakkelijk organen door nieuwe vervangen kunnen worden? Kunnen er met deze technologie ook organen of weefsels gemaakt worden die verbeterd zijn of niet-menselijk materiaal bevatten?[379] Kan de grens tussen geneeskundige en mens-verbeterende behandelingen een structurele rol spelen? Diverse van deze vragen zijn overigens niet nieuw en spelen eveneens bij *tissue engineering*.

## 3.7.4 Stakeholder implicaties

3D printing en bioprinting zullen in de toekomst naar verwachting grote invloed gaan hebben op de medische sector en het bedrijfsleven:
:

- **Patiënten:** Patiënten krijgen meer behandelingsopties wanneer prothesen en implantaten nodig zijn, maar zij krijgen ook te maken met onzekerheden ten aanzien van de effectiviteit en risico's van deze nieuwe technologie.
- **Bedrijfsleven:** Farmaceutische - en cosmeticabedrijven krijgen te maken met een overgang van het gebruik van proefdieren naar 3D geprinte weefsels en (miniatuur)organen. Onderzocht zal moeten worden in hoeverre deze weefsels een adequaat alternatief vormen

voor proefdieren. Bedrijven die 3D printing producten of printers ontwikkelen zullen (samen met overheid) moeten onderzoeken welke (internationale) regelgeving van toepassing is en hoe de veiligheid en effectiviteit van nieuwe producten beoordeeld kan worden.

- **Risicobeoordelaars:** Zijn de huidige regelgeving en beoordelende instanties toegesneden op het beoordelen van testresultaten van bijvoorbeeld geneesmiddelen op 3D geprinte weefsels en de toepassing van de weefsels in levende organismen? De integratie van verschillende kennisgebieden vraagt om een verbreding van de expertise en samenwerking met bedrijven en onderzoekers.
- **Overheid:** De overheid moet bekijken of en welke regelgeving adequaat is voor de regulering en veiligheid van bioprinting producten.

### 3.7.5 Conclusies

- 3D bioprinting wordt toegepast in patiënten voor tijdelijke en permanente protheses en implantaten. Er wordt onderzoek gedaan naar het gebruik van combinaties van biocompatibele materialen met levende cellen met als uiteindelijk doel het printen van volledig lichaamseigen weefsels, structuren en organen.
- De veiligheidsbeoordeling van (combinaties met) levende weefsels dient zo spoedig mogelijk geregeld te worden omdat ze waarschijnlijk binnen afzienbare tijd worden toegepast. Hetzelfde geldt voor aansprakelijkheid en dekking van verzekeringen.
- Andere aandachtspunten zijn de eigendomsrechten op 3D geprinte weefsels die (deels) patiënten- of donormateriaal bevatten, en verschillen in internationale regelgeving en medisch toerisme.
- Daarnaast spelen ethische en maatschappelijke vragen een rol over toegankelijkheid en wenselijkheid van deze technologie en de betekenis voor onze visie op het menselijk lichaam.

advertorial

**Laat je een oor aannaaien!**
**Dé trend van 2030:**
**sculptured ears**

Julie bladert door haar favoriete modeblad. Ze is niet zo onder de indruk van de modetrends van dit seizoen. Wat haar betreft te flets (pastels zijn zo niet haar ding) en te braaf.

En wie wil er nou ooit nog in bermuda's gezien worden? Dat was de dracht van haar grootmoeder toen die nog hip was, maar daar kun je anno 2030 toch niet meer mee aankomen?? Maar ze ziet iets anders wat haar wel zeer bevalt!

De nieuwste beautytrend: sculptured ears! Ze leest het artikel erover met rode oortjes. Je kunt je tegenwoordig heel makkelijk een paar bijzondere oren aan laten meten. Je gaat naar een gespecialiseerde kliniek, je kiest onder begeleiding van een styliste een leuk modelletje (bijv. Hobbit, Star Wars of Manga stijl) en laat wat cellen afnemen.

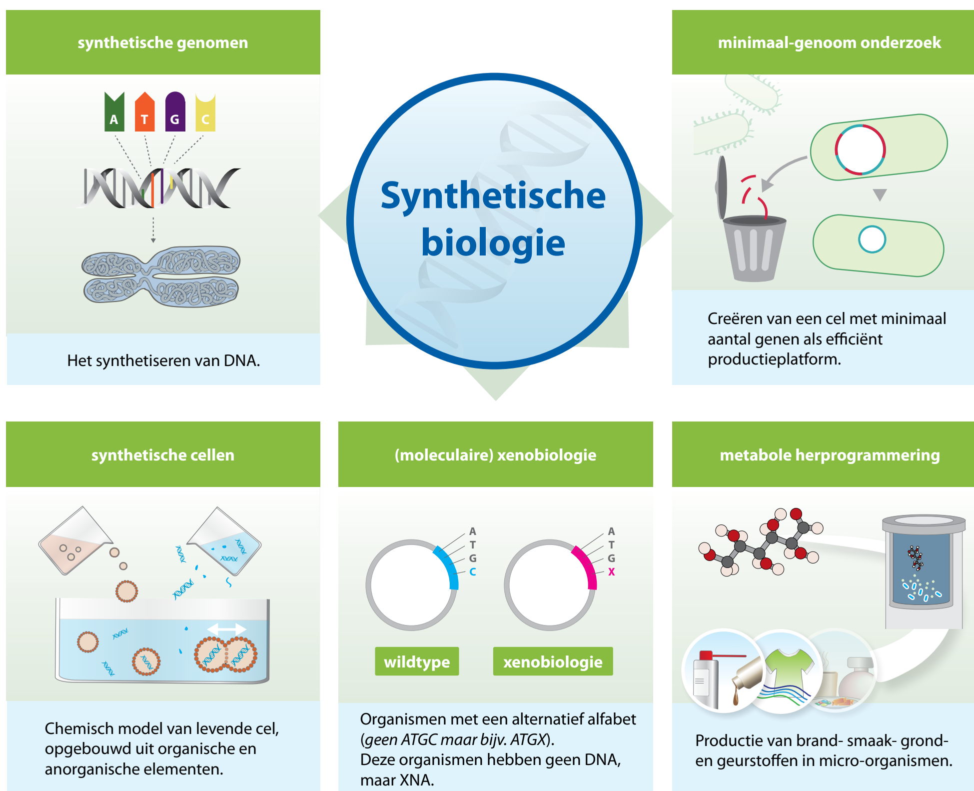
Je maten worden opgenomen en dan worden je nieuwe oortjes binnen een week gebioprint. Je krijgt een belletje als ze klaar zijn en dan wordt een afspraak gemaakt om je oude oren te vervangen door je nieuwe. Als je nieuwe oren eraan zitten, zit je een weekje in het verband en moet je nog een tweede week voorzichtig aan doen.

Maar dan kun je je nieuwe oren aan de wereld tonen! Julie is helemaal enthousiast en weet ineens wat ze wil voor haar afstuderen: nieuwe oren!

2025 2026 2027 2028
2029 **2030** 2031 2032
2034 2036 2038 2040
2046 2048

## 3.8 SYNTHETISCHE BIOLOGIE: VAN KLEDING TOT VACCINS

Synthetische biologie werd in de Trendanalyse 2007 voor het eerst genoemd als nieuw wetenschapsveld. In de jaren erna werd synthetische biologie een hype en schaarden vele onderzoekers en bedrijven hun activiteiten onder deze term. O.a. de COGEM, het Rathenau Instituut, de KNAW, RGO en Gezondheidsraad brachten rapporten uit over de ontwikkelingen en consequenties van synthetische biologie voor de markt, maatschappij en regelgeving.[380–383] Om die reden werd synthetische biologie in de Trendanalyse 2009 niet als aparte trend besproken. Bijna 10 jaar na de opkomst van het veld lijkt de hype over zijn hoogtepunt heen, maar schrijden de ontwikkelingen voort. Hoewel dit vakgebied veelal fundamenteel wetenschappelijk onderzoek betreft, bereiken de eerste producten (geneesmiddelen, industriële grondstoffen en fijnchemicaliën) de markt. Anders dan bij genetische modificatie, wat al veel langer wordt toegepast in de industriële productie, kunnen met synthetische biologie ook niet-natuurlijke metabole routes worden ingebouwd in micro-organismen. Deze toepassingen maken eerder geïdentificeerde knelpunten in de risicoanalyse actueel en plaatsen politiek en beleid voor nieuwe uitdagingen met betrekking tot zichtbaarheid en etikettering.




**Figuur 10: Subvelden: synthetische biologie kan worden uitgesplitst in vijf subvelden: synthetische genomen (*synthetic genomics*), minimaal-genoom cellen, synthetische cellen (*protocells / artificial cells*), (moleculaire) xenobiologie en metabole herprogrammering (*metalbolic pathway engineering*)**

### 3.8.1 Wat is synthetische biologie?

Synthetische biologie is een breed onderzoeksveld dat nieuwe mogelijkheden biedt voor (bio) technologische toepassingen en onderzoek. De toepassingen van synthetische biologie richten zich onder meer op de productie van (industriële) grondstoffen en fijnchemicaliën, de

ontwikkeling van systemen voor medicijnafgifte en het synthetiseren van vaccins. Daarnaast levert synthetische biologie een belangrijke bijdrage aan de mogelijkheden voor fundamenteel onderzoek in micro-organismen, planten en insecten. In de synthetische biologie komen verschillende kennisgebieden samen waaronder moleculaire biologie, informatietechnologie, nanobiotechnologie en systeembiologie. Het werkveld richt zich enerzijds op het genetisch veranderen van bestaande cellen of organismen (de zogeheten '*top-down*' benadering) en anderzijds op het ontwerpen en bouwen van nieuwe cellen (de '*bottom-up*' benadering). Het Europese synthetische biologie netwerk *ERAsynbio* definieert synthetische biologie als het (her)ontwerp en bouwen van nieuwe biologische moleculen, celonderdelen en systemen, met als doel de incorporatie van niet-natuurlijke systemen in natuurlijke systemen voor nuttige toepassingen.[v] Synthetische biologie kan worden uitgesplitst in vijf subvelden: synthetische genomen, minimaal-genoom cellen, synthetische cellen, (moleculaire) xenobiologie en metabole herprogrammering (zie figuur 10).

**Synthetische genomen** (*synthetic genomics*) betreft het op kunstmatige wijze en *bottom-up* synthetiseren van DNA, van genen tot chromosomen of zelfs een volledig genoom. Dit subveld is een *enabling technology* die diverse ontwikkelingen mogelijk maakt binnen de andere subvelden van synthetische biologie. Naast de snelle vooruitgang in DNA-sequencing, groeien ook de mogelijkheden voor DNA-synthese.[384,385] Hoewel steeds grotere stukken DNA foutloos kunnen worden gesynthetiseerd, is het (nog) niet mogelijk om het volledige DNA van organismen in één keer te construeren. Daarom worden vooralsnog vaak meerdere korte stukken DNA aan elkaar gekoppeld. In 2010 presenteerden onderzoekers een eerste bacteriele (prokaryotische) cel met een volledig 'synthetisch' genoom.[386] Eukaryotische organismen (planten, dieren, etc.) hebben een veel groter en meer complex genoom en vormen een uitdaging. In 2014 werd het eerste synthetische eukaryotische chromosoom gemaakt, gebaseerd op de gistcel Saccharomyces cerevisiae.[387] De onderzoekers streven ernaar het volledige genoom van een gistcel met synthetisch DNA te maken.[388]

Bij **minimaal-genoom onderzoek** streeft men naar de ontwikkeling van een modelorganisme dat alleen nog de meest essentiële genen voor overleving bevat.[389,390] Onderzoek op dit gebied is vooral gericht op de ontwikkeling van een ideaal productieorganisme. Bij de *top-down* benadering wordt een bestaand organisme als uitgangspunt genomen waarbij genen worden verwijderd om de minimale vereisten voor cellulair leven te kunnen bepalen. Er zijn verschillende technieken ontwikkeld om 'niet-essentiële' regionen in het erfelijke materiaal te identificeren en verwijderen.[391] De afgelopen jaren zijn onderzoekers er onder andere in geslaagd ruim 20% van het genoom van de bacterie *Escherichia coli* te verwijderen zonder dat dit de essentiële functies van het organisme aantastte.[392-394] Experimenten met de reductie van het genoom zijn ook succesvol uitgevoerd met andere bacteriën.[395] In maart 2016 presenteerden onderzoekers van het *J. Craig Venter Institute* in de VS een organisme met het kleinste genoom tot nu toe (473 genen) gebaseerd op de bacterie *Mycoplasma mycoides*.[396] Minimaal-genoom onderzoek kan ook *bottom-up* worden gedaan, waarbij gewerkt wordt aan het ontwerpen, synthetiseren en assembleren van een minimaal synthetisch genoom, wat vervolgens in een cel wordt geplaatst en geactiveerd.[397] Deze benadering heeft overlap met het volgende subveld.

**Synthetische cellen** (*protocells / artificial cells*) zijn kenmerkend voor de *bottom-up* benadering van synthetische biologie. Een synthetische cel is een vereenvoudigd kunstmatig chemisch model van een levende cel die is opgebouwd uit organische en/of anorganische elementen en die de functie van sommige (maar niet noodzakelijk alle) natuurlijke celcomponenten en moleculen nabootst.[398]
Een functionerende synthetische cel moet minimaal in staat zijn tot handhaving, reproductie en adaptatie/evolutie.[399] Hiervoor zijn drie elementen noodzakelijk: een 'contai-

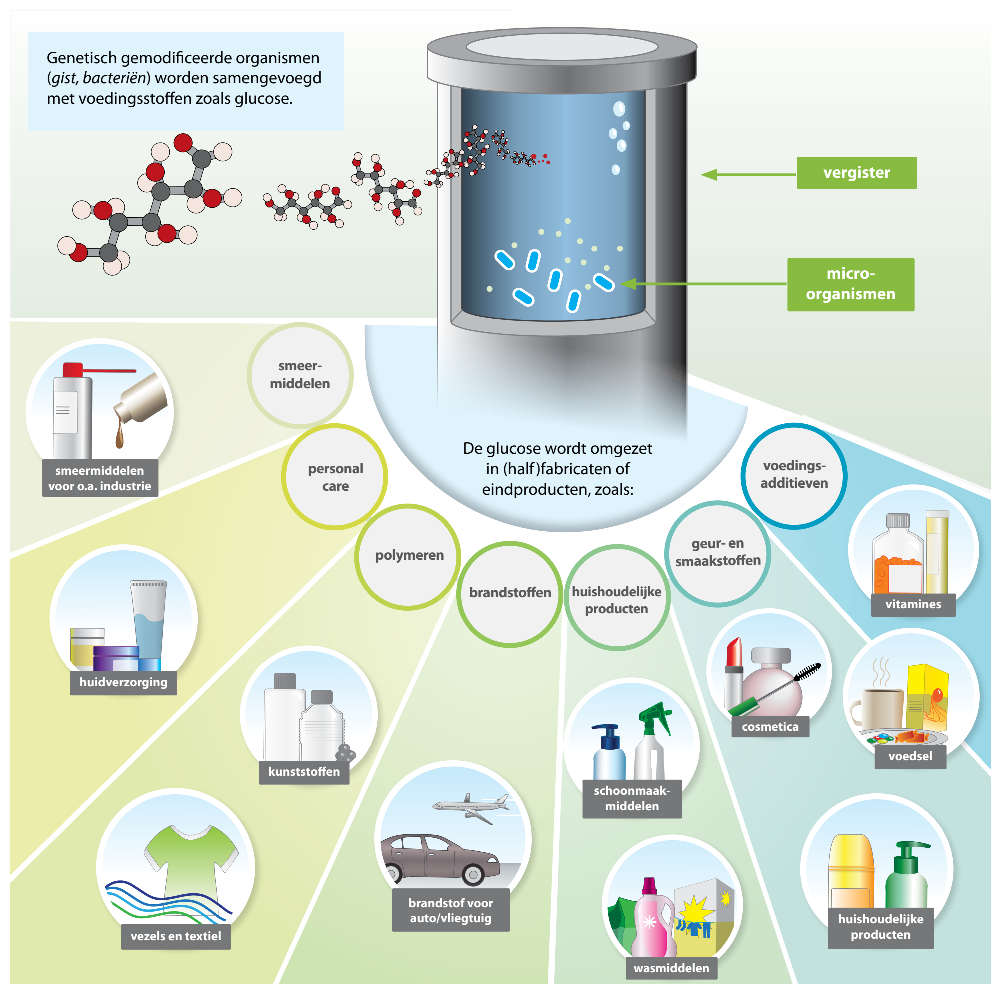
v www.erasynbio.eu/about/*synthetic*-biology

ner' of membraan waarbinnen reacties plaatsvinden, een metabolisme om energie om te zetten en op te slaan, en moleculen die informatie kunnen (over)dragen en reactief zijn op een veranderende omgeving. De ontwikkeling van (deels) synthetische cellen betreft voornamelijk fundamenteel onderzoek. Maar daarnaast worden ook toepassingen genoemd zoals het opruimen van milieuvervuiling, biobrandstofproductie en de ontwikkeling van medische en farmaceutische systemen voor medicijnproductie en -afgifte.[400] De afgelopen jaren verschenen de resultaten van de eerste pogingen om zowel de replicatie van een informatiedrager (DNA) als van het celmembraan te laten plaatsvinden over meerdere generaties, waarmee een aanzet tot een replicerende evoluerende synthetische cel is gegeven.[401] Ook in de diversificatie ('evolutie') van synthetische moleculen zijn de eerste stappen gezet.[402] Op dit moment is nog geen volledige synthetische cel gerealiseerd; het subveld functioneert als een aanjager voor fundamenteel onderzoek naar de werking van levende cellen. In Nederland en in Europa is een groeiend aantal onderzoekers actief op dit gebied.

**(Moleculaire) xenobiologie**, - niet te verwarren met xenotransplantatie[w] -, richt zich op de aanpassing van de bestaande genetische code door de chemische samenstelling van nucleïnezuren te veranderen of niet van nature voorkomende aminozuren in eiwitten in te bouwen.[403,404] Het onderzoek is vooral gericht op het beantwoorden van fundamentele vragen, maar in de toekomst worden ook toepassingen voorzien in de medische sector zoals de productie van eiwitten met unieke farmacologische eigenschappen. In 2011 slaagden onderzoekers erin om een aangepaste vorm van DNA (XNA) *in vitro* te repliceren en in 2014 lukte het om dit ook *in vivo* te doen.[405] Xenobiologie wordt tevens genoemd als bioveiligheidsmaatregel, omdat het artificiële systeem buiten het laboratorium geen bouwstenen zou hebben om zich te handhaven.[406–408] Hierbij worden echter ook kanttekeningen geplaatst.[202,409,410]

**Metabole herprogrammering** (*metabolic pathway engineering*) is gericht op de productie van specifieke moleculen in een genetisch aangepast organisme dat daardoor een functie krijgt als productiefaciliteit.[411] Dit subveld onderscheidt zich van reguliere genetische modificatie, doordat ook niet-natuurlijke metabole (stofwisseling) routes kunnen worden ingebouwd.[412] Daarnaast wordt gewerkt aan het in kaart brengen en aanpassen van bestaande genetische circuits, bijvoorbeeld in planten.[413] Voor het identificeren van nieuwe organismen met interessante eigenschappen worden *high-throughput* systemen gebruikt die in korte tijd enorm veel genetische varianten kunnen produceren en testen.[414,415] Metabole herprogrammering is het gebied van de synthetische biologie dat het dichtst bij de praktische toepassingen staat. In eerste instantie was metabole herprogrammering vooral gericht op de productie van bijvoorbeeld biobrandstoffen en bioplastics, maar de afgelopen jaren richt de industrie zich juist op de consumentenmarkt met hoogwaardige fijnchemicaliën zoals geur- en smaakstoffen.[416] Hierbij zijn vooral producten interessant die in hun natuurlijke vorm slechts in kleine hoeveelheden geproduceerd worden of lastig te bewerken zijn. Synthetische biologie kan bijdragen aan de verduurzaming van productieprocessen door verminderd energiegebruik of het verlagen van de druk op natuurlijke bronnen. Voor verschillende processen is echter ook met behulp van synthetische biologie input van biomassa nodig, waardoor de druk op natuurlijke bronnen juist kan toenemen. Metabole herprogrammering heeft de afgelopen jaren diverse producten opgeleverd in verschillende bedrijfstakken (zie figuur 11). Nederlandse bedrijven zoals DSM behoren tot de wereldleiders in dit subveld van synthetische biologie.

w Xenotransplantatie is het transplanteren van organen of weefsels tussen verschillende soorten (meestal gaat het om transplantaties van dier naar mens). Hier wordt onderzoek naar gedaan, maar er zijn geen succesvolle toepassingen bekend door complicaties met het immuunsysteem dat donormateriaal afbreekt.




**Figuur 11: Metabole herprogrammering: door de genetische code voor nieuwe metabole routes in te bouwen in micro-organismen zijn zij in staat om voedingsstoffen om te zetten in een grote diversiteit aan producten zoals voedingsadditieven, geur- en smaakstoffen, huishoudelijke producten, brandstoffen, polymeren, *personal care* producten en smeermiddelen**

## 3.8.2 Toepassingen

Het aantal bedrijven dat zich specifiek met synthetische biologie bezighoudt verdrievoudigde wereldwijd van 61 naar 192 tussen 2009 en 2013. De meerderheid (131) van deze bedrijven is te vinden in de Verenigde Staten, gevolgd door Europa (43) en Azië/Oceanië (13).[417] Het aantal universiteiten en onderzoeksinstituten met activiteiten op het gebied van synthetische biologie verdubbelde bijna van 127 naar 204 in dezelfde periode. De focus van bedrijven en onderzoeksinstituten ligt op geneesmiddelen en vaccins (zie kader Vaccin op bestelling), fijnchemicaliën, brandstoffen en plastics. Fijnchemicaliën worden zowel toegepast binnen industriële processen (voorlopers, halffabricaten en enzymen) als op de consumentenmarkt (cosmetica, geur- en smaakstoffen en schoonmaakmiddelen).[418] Enkele voorbeelden worden hieronder uitgewerkt:

**Vaccin op bestelling**
Veel vaccins zijn gebaseerd op de geïnactiveerde of verzwakte ziekteverwekker die gebruikt wordt om een immuunrespons op te wekken en zo te beschermen tegen toekomstige infecties. Naast deze klassieke vaccins wordt steeds vaker gebruik gemaakt van eiwitten (afkomstig van de ziekteverwekker) geproduceerd in celsystemen of vectoren die eiwitten tot expressie brengen. De ontwikkeling en productie van vaccins blijft ondanks de grote vorderingen van de afgelopen jaren een vaak tijdrovend proces. De toepassing van DNA en RNA vaccins kan mogelijk veel problemen omzeilen en synthetische vaccins kunnen sneller gemaakt worden.[419–421] Verschillende farmaceutische bedrijven werken samen met start-up bedrijven om synthetische vaccins te produceren.[422] In 2013 presenteerden onderzoekers een methode waarmee op basis van sequentiegegevens vaccins kunnen worden gegenereerd tegen influenzastammen.[44] De doorlooptijd van de vaccinproductie kan hiermee naar verwachting van zo'n zes maanden worden teruggebracht naar één week.[423] Dezelfde methodiek op basis van sequentiegegevens wordt sinds kort ook toegepast voor de productie van antigif tegen slangenbeten.[424] Jaarlijks sterven wereldwijd naar schatting 100.000 mensen aan slangenbeten. Tegengif wordt traditioneel gemaakt door antistoffen te winnen uit dieren die worden ingespoten met kleine hoeveelheden slangengif. Door verschuivingen in het veld van producenten van antigif, waarschuwden specialisten in 2015 dat een tekort zal ontstaan.[425] De synthetische productie zou een alternatief kunnen bieden.

**Textiel** - Een chemieconcern ontwikkelde samen met een suikerproducent een nieuw soort vezel door genetisch aangepaste gistcellen maïssuikers te laten omzetten in een grondstof voor de productie van synthetische textiel. De vezels worden gebruikt in onder andere tapijten en sportkleding.[426]

**Geneesmiddelen** - Een van de eerste synthetische biologie bedrijven werd bekend met de ontwikkeling van synthetische artemisinine, een voorloper van anti-malariageneesmiddelen. Deze stof wordt van nature in kleine hoeveelheden geproduceerd door de plant *Artemisia annua*, ook wel bekend als eenjarige Alsem. Een farmaceutisch bedrijf nam het traject over en in 2014 werd de eerste batch artemisinine geproduceerd die tot medicijn verwerkt in 1,7 miljoen doses naar 6 Afrikaanse landen werd verscheept.[427] Het bedrijf heeft verschillende innovatieprijzen gewonnen.[428] Desondanks blijkt de wereldwijde markt voor artemisinine weinig stabiel en leidden verschillende factoren ertoe dat de productiefaciliteit in 2015 stil kwam te liggen.[429]

**Voeding** - Verschillende bedrijven werken aan de productie van vervangers voor natuurlijke geur- en smaakstoffen in gistcellen of algen. Een Zwitsers bedrijf past synthetische biologie toe bij de productie van onder meer stevia, saffraan en vanille.[430,431] In Nederland richt een bedrijf zich op o.a. de productie van valenceen; een op citrus-aroma gebaseerde smaakstof.[432] Daarnaast zijn er diverse buitenlandse startups die zich met behulp van synthetische biologie willen gaan richten op de productie van vlees, melk en eieren zonder het gebruik van dieren.[433–435]

**Cosmetica** - Een aantal bedrijven richt zich op de productie van voorlopers en halffabricaten voor de industrie. Een voorbeeld daarvan is farneseen, de bouwsteen voor een variëteit aan chemische producten, detergentia, cosmetica, parfums en industriële smeermiddelen.[436] Een van deze bedrijven is verantwoordelijk voor 18% van de wereldwijde squaleenproductie, een huidverzorgingsproduct dat thans voornamelijk gewonnen wordt uit haaienlevers en in mindere mate uit olijven.[437,438] Jaarlijks worden 6 miljoen haaien gedood voor de squaleenproductie. Ook andere bedrijven gebruiken synthetische biologie voor de productie van cosmetica, bijvoorbeeld op basis van gg-algen.[439–441]

**Industriële grondstoffen & biobrandstoffen** - Synthetische biologie wordt toegepast voor de productie van isopreen (BioIsopreen) in bacteriën. BioIsopreen kan onder meer gebruikt worden voor de productie van autobanden.[442] Ook diverse andere grondstoffen worden met behulp van synthetische biologie geproduceerd.[443] Andere bedrijven richten zich op de productie van biobrandstoffen. In 2010 werd ruim 80.000 liter biodiesel geproduceerd in gg-algen voor de Amerikaanse marine.[444] Hetzelfde bedrijf richt zich ook op biobrandstoffen voor auto's en vliegtuigen.

**Synthetische biologie in Nederland**

In Nederland staat synthetische biologie al jaren in de belangstelling bij universiteiten en bedrijfsleven. Aan de Technische Universiteit Delft wordt gewerkt aan synthetische cellen met behulp van bionanotechnologie.[445] In Groningen werd in 2008 het Center for *Synthetic* Biology opgericht.[446] Ook hier wordt aan synthetische cellen gewerkt.[447] De populariteit van synthetische biologie blijkt eveneens uit de oprichting van diverse *communitylabs* en de internationale IGEM competitie waarbij ruim 250 teams uit de hele wereld met behulp van synthetische biologie organismen 'bouwen' die gericht zijn op praktische maatschappelijke toepassingen (zie kader DIY bio: wetenschap voor de massa?). In 2012 won het Groningse team deze internationale wedstrijd en in 2015 was deze eer weggelegd voor het team van de Universiteit Delft.[448,449]

**DIY bio: wetenschap voor de massa?**

Met onder meer de opkomst van synthetische biologie ontstaat het beeld dat het creëren van organismen met nieuwe eigenschappen slechts een kwestie is van het combineren van bouwstenen. Hoewel dit in de praktijk makkelijker gezegd is dan gedaan, hebben nieuwe instrumenten en technieken genetische modificatie zeker vereenvoudigd. Biotechnologie is daarmee de afgelopen jaren buiten het domein van de wetenschap getreden en ook toegankelijk geworden voor andere geïnteresseerden. Bij de populaire IGEM[x] competitie – het deelnemersaantal groeide tussen 2005 en 2015 van 13 naar 268 teams – strijden internationale studententeams om het meest innovatieve ontwerp van een organisme.

De toegankelijkheid van genetische modificatie is eveneens terug te zien in de opkomst van zogeheten *Do It Yourself Biology* (DIYBio) en *Community Labs*. DIYBio kan worden omschreven als een internationale netwerkbeweging van een select publiek van amateur-onderzoekers, kunstenaars, studenten en (semi)professionele wetenschappers die met eenvoudige en betaalbare middelen biologische experimenten uitvoeren.[450] Hoewel het aantal thuislaboratoria zeer beperkt lijkt, zijn in de VS en in Europa inmiddels een aantal *community labs* te vinden waar geïnteresseerden samenkomen om te brainstormen of experimenten uit te voeren.[451] Diverse van deze experimenten worden gefinancierd door middel van het populaire *crowdfunding*.[452–457] In Nederland concentreren de activiteiten op het gebied van DIYBio zich rondom drie DIYBio initiatieven in Amsterdam, Eindhoven en Groningen. Het lab in Amsterdam verkreeg in 2015 een vergunning om experimenten met ggo's uit te voeren.[458]

Naast onderzoek zijn diverse commerciële toepassingen van synthetische biologie uit Nederland afkomstig. Het Amerikaanse Woodrow Wilson instituut houdt een inventarisatie bij van producten die met behulp van synthetische biologie worden gemaakt.[y] De lijst bevat 51 producten (wereldwijd) die op de markt of nabij markttoelating zijn, 44 daarvan zijn afkomstig uit de VS. Nederland is als productieland in deze lijst terug te vinden met een vijftal producten waaronder smaakstoffen (2x), antibiotica (2x) en zeep.[459] Daarnaast zijn in Nederland

x International Genetically Engineered Machine

y De inventarisatie van het Woodrow Wilson Institute is een open source database waarbinnen gezocht kan worden op productcategorie, bedrijf of marktstatus. Het betreft geen uitputtende lijst.

producten te vinden die in andere landen geproduceerd worden, zoals schoonmaakproducten en textiel.[460,461]

### 3.8.3 Aandachtspunten en uitdagingen

De ontwikkelingen op het gebied van synthetische biologie schrijden voort en verschillende producten beginnen de markt te bereiken. Maar synthetische biologie kent ook uitdagingen op zowel technisch vlak, op het gebied van regelgeving als in het maatschappelijke veld.

**Technische uitdagingen**

Er zijn nog tal van technische uitdagingen in de synthetische biologie. De belangrijkste uitdaging voor synthetische genomen ligt al geruime tijd bij de foutloze synthese van langere stukken DNA. Minimaal-genoom onderzoek is vooralsnog een proces van *trial and error* waarbij genen die bij het ene organisme geen (essentiële) functie lijken te hebben wel essentieel blijken voor het functioneren van een ander organisme.[462] Voor de ontwikkeling van een autonoom functionerende synthetische cel die vergelijkbaar is met een natuurlijke cel, liggen nog grote uitdagingen in het verschiet. Een echte synthetische cel moet namelijk beschikken over een aantal zelforganiserende subsystemen die het in staat stellen om zichzelf te onderhouden, te groeien, te repliceren en te evolueren.[463] Elk van deze stappen vormt een uitdaging op zich en de combinatie ervan des te meer. Binnen de xenobiologie wordt gezocht naar wijzigingen in het DNA die zich voldoende onderscheiden van de natuurlijke variant, maar toch functioneel (genoeg) zijn. De technische uitdagingen bij metabole herprogrammering worden gevormd door de complexiteit van de interacties binnen metabole netwerken en het geschikt maken van cellen voor industriële productie.

**Uitdagingen wet- en regelgeving**

De meeste experimenten en toepassingen van synthetische biologie vallen onder de ggo-regelgeving. De COGEM signaleerde in 2013 dat de huidige risicoanalysemethodiek voldoet voor het onderzoek dat plaatsvindt in het veld van synthetische biologie. Deze visie wordt gedeeld door adviesorganen uit diverse andere lidstaten en in internationaal en Europees verband.[408,464–468]

Indien de huidige trends doorzetten kan de toekomstige risicoanalyse mogelijk bemoeilijkt worden door een toename van de complexiteit van de interacties, het vervagen van de grens tussen donor en gastheer en het ontbreken van een natuurlijke referentie. Deze ontwikkelingen kunnen ertoe leiden dat in de toekomst het referentiekader voor de risicoanalyse van een bekend en gekarakteriseerd gastheerorganisme ontbreekt, of dat de ingebrachte eigenschappen en de interacties met het gastheerorganisme onvoorspelbaar worden. Door *high-throughput* technieken kunnen grote hoeveelheden verschillende mutanten worden gecreëerd. Deze toename van schaalgrootte en snelheid kan leiden tot praktische en organisatorische problemen in relatie tot de huidige casusgewijze benadering en wettelijke termijnen voor de beoordeling van vergunningen. De meeste toepassingen van synthetische biologie vinden plaats in laboratoria en afgesloten systemen zoals bioreactoren. Net als bij andere toepassingen van genetische modificatie zullen applicaties gericht op introductie in het milieu een uitgebreide milieurisicoanalyse moeten ondergaan.

Synthetische biologie bestaat al geruime tijd, heeft een sterke overlap met genetische modificatie en integreert ook met andere technologieën zoals nanotechnologie. De meeste toepassingen vallen onder de bestaande ggo-regelgeving, of zullen in combinatie met andere technologieën algemene vraagstukken oproepen die ook het veld van synthetische biologie overstijgen. Een rapport van de OECD uit 2014 benadrukt het belang van flexibel beleid, internationale samenwerking en uitwisseling van kennis om recht te doen aan de potentie van de technologie en tegelijkertijd constructief om te gaan met vraagstukken op het gebied van *biosafety, biosecurity*, intellectueel eigendom, duurzaamheid en maatschappelijke acceptatie.[464] Dat deze vraagstukken soms uit onverwachte hoek kunnen komen, blijkt uit de recente

berichten over de mogelijke productie van opiaten met behulp van synthetische biologie (zie kader *Home made* morfine produceren in gistcellen).

***Home made* morfine produceren in gistcellen**

Drie verschillende onderzoeksgroepen in de VS en Canada introduceerden genetische componenten uit papaver, biet en een bodembacterie in een gistcel. Hiermee ontstond een gistcel die delen, maar niet het volledige proces, van de omzetting van glucose naar morfine kon bewerkstelligen.[469–473] Een vierde onderzoeksgroep ontwikkelde een gistcel die de ontbrekende intermediaire component (S)-reticuline kan omzetten in (R)-reticuline.[474] Als de eigenschappen van deze twee gistcellijnen gecombineerd worden, ontstaat een gistcel die glucose kan omzetten in morfine. Mede gezien het gemak waarmee gistcellen vermeerderd kunnen worden (een *homebrew* kit voor bierproductie is voldoende) riep de publicatie van dit onderzoek in 2015 veel discussie op.[475,476]

Morfine wordt vooralsnog geproduceerd uit papaver (*Papaver somniferum*). De productie van deze stof in gemodificeerde gistcellen kan echter leiden tot een goedkopere, snellere en meer efficiënte productie van dit middel. De productie van opiaten (morfine is de grondstof voor heroïne, codeïne, etc.) in een zelf-replicerende bron die gemakkelijk te onderhouden, te verbergen en te distribueren is, zou volgens sommige nieuwsberichten een omslag kunnen betekenen van een gedefinieerde en ingeperkte opiummarkt naar een gedecentraliseerde en lokale productie die de toegang tot deze markt vergroot.

Synthetische biologie haalde de afgelopen jaren regelmatig het nieuws met de productie van nuttige producten in gemodificeerde gist, bacteriën en planten zoals antimalariamiddelen, geur- en smaakstoffen en brandstoffen. De productie van een verboden middel laat echter zien dat synthetische biologie ook de productie van illegale of anderszins problematische stoffen kan faciliteren. Deze ontwikkeling roept vragen op voor het beleid in het kader van *dual use* van deze technologie.

**Maatschappelijke uitdagingen**

Organisaties zoals het Rathenau Instituut en de COGEM hebben in de afgelopen jaren verschillende rapporten uitgebracht en activiteiten ontplooid die de technisch wetenschappelijke en maatschappelijke implicaties van deze technologie in kaart brengen.[202,379,380,477,478] Een grote maatschappelijke discussie over synthetische biologie lijkt uit te blijven. Wel hebben verschillende internationale Ngo's hun zorgen over de risico's en maatschappelijke impact van deze technologie onder de aandacht gebracht.[479]

In eerste instantie werd synthetische biologie vooral gekoppeld aan toepassingen zoals biobrandstoffen en geneesmiddelenproductie. De afgelopen jaren is een verschuiving te zien waarbij bedrijven zich minder richten op industriële grondstoffen en meer op producten voor de consumentenmarkt zoals geur- en smaakstoffen, schoonmaakmiddelen en cosmetica.[438,480] Deze verschuiving heeft de afgelopen jaren voor maatschappelijke discussie gezorgd. Tegelijkertijd blijkt uit onderzoek dat consumenten nut en betaalbaarheid als belangrijkste overwegingen noemen bij de aanschaf van producten (zie kader Nut doorslaggevend bij oordeelsvorming).

**Nut doorslaggevend bij oordeelsvorming producten**

Nederlandse respondenten is gevraagd hun mening te geven over drie specifieke toepassingen van genetische modificatie: enzymen in wasmiddelen, ziekteresistente aardappelen en de productie van het medicijn insuline.[62] Betaalbaarheid en effectiviteit werden door de respondenten als doorslaggevende factor aangegeven bij de keuze voor wasmiddelen. Ruim de helft van de respondenten was het enigszins of helemaal eens met de

stelling dat betaalbaarheid belangrijker is dan de ingrediënten. Het wassen op lage temperaturen was voor een meerderheid van de respondenten één van de of de belangrijkste overweging. Opvallend is dat een meerderheid van de ondervraagden het enigszins of helemaal eens was met de stelling dat boeren zelf moeten bepalen of zij een gg-aardappel willen telen en dat deze aardappelen in de winkel mogen worden verkocht.
Bij deze vragen had een klein deel van de respondenten een expliciete mening tegen genetische modificatie. Zo gaf 2% aan bewust te letten op het gebruik van genetische modificatie in wasmiddelen (versus 57% die dit helemaal niet doet), vond 6% dat boeren helemaal niet zelf mogen kiezen voor teelt van een gg-aardappel (versus 29% die dit wel vonden) en let 3% bewust op het gebruik van genetische modificatie in geneesmiddelen (versus 37% helemaal niet).

Hoewel de synthetische productie van grondstoffen, halffabricaten en fijnchemicaliën in eerste instantie een goed alternatief lijkt voor de bestaande praktijk (vanuit bijvoorbeeld dierenwelzijnsoverwegingen, omdat de natuurlijke stof moeilijk gewonnen kan worden of omdat synthetische productie goedkoper of sneller is), zijn de meningen hierover verdeeld. Ngo's argumenteren bijvoorbeeld dat de productie van squaleen[z] in gg-micro-organismen niet duurzaam te noemen is, omdat grote hoeveelheden suikerriet nodig zijn als grondstof.[481] Een ander kritiekpunt betreft de mogelijke verslechterende concurrentiepositie van lokale productie van natuurlijke stoffen (bijvoorbeeld vanille) tegenover grootschalige synthetische productie.[482,483] De COGEM merkte in haar signaleringen op dat de productie van natuurlijke stoffen in ggo's of synthetische organismen bovendien vragen op kan roepen over de 'natuurlijkheid' van deze producten.[484,485] Een bedrijf dat schoonmaakproducten produceert, werd om deze reden onderwerp van protest nadat zij bekend maakte olie uit gg-algen te gaan gebruiken in plaats van palmolie (zie kader Groen bedrijf ter discussie door toepassing synthetische biologie).

**Groen bedrijf ter discussie door toepassing synthetische biologie**
Ecover, een bedrijf dat zichzelf promoot als groen en ecologisch, kwam in 2014 in de belangstelling nadat het bekend maakte voor verschillende zeepproducten over te schakelen van het gebruik van palmolie[aa] naar olie geproduceerd in gg-algen. Diverse Ngo's stelden petities op en waren van mening dat de olie uit deze 'synbio' algen niet als natuurlijk bestempeld konden worden.[ab,ac] Volgens hen worden deze producten onterecht vermarkt als 'natuurlijk' en 'duurzaam'.[486] Naar verluidt hebben verschillende natuurwinkels en winkelketens de producten uit de schappen gehaald. Voor andere producenten heeft de omschakeling naar gg-algenolie in onder meer zeep echter niet geleid tot discussie.[440] Op basis van de discussie over genetische modificatie vormt de zichtbaarheid van producten die gemaakt zijn met behulp van synthetische biologie in ieder geval een aandachtspunt voor bedrijven, maar ook voor politiek en beleid.

### 3.8.4 Stakeholder implicaties
Toepassingen van synthetische biologie zijn breed waardoor verschillende stakeholders hier nu en in de toekomst mee te maken zullen krijgen.
- **Burger:** De burger krijgt in zijn rol als consument en patiënt te maken met producten die gemaakt zijn met behulp van synthetische biologie. Dit kan impact hebben op hun porte-

z Squaleen wordt oorspronkelijk gewonnen uit haaienlever.

aa Grootschalige productie van palmolie wordt door milieuorganisaties bekritiseerd in verband met de kap van tropische regenwouden.

ab www.*synthetic*isnotnatural.com

ac http://www.etcgroup.org/content/open-letter-ecover-method

monnee wanneer ingrediënten goedkoper kunnen worden geproduceerd. Anderzijds kan het hun koopgedrag beïnvloeden wanneer deze producten niet aansluiten bij hun visie op gezonde, duurzame of natuurlijke voeding en dit is direct gerelateerd aan de zichtbaarheid van synthetische biologie in het productieproces op het eindproduct en etiket.

- **Bedrijfsleven:** Bedrijven krijgen te maken met productkeuzes en met keuzes op het gebied van productiewijze door het beschikbaar komen van grondstoffen en fijnchemicaliën via synthetische biologie. Synthetische biologie biedt nieuwe innovatieve mogelijkheden maar confronteert hen ook met internationale verschillen op het gebied van regelgeving. Bedrijven moeten keuzes maken hoe zij omgaan met vraagstukken over de visie van consumenten op producten gemaakt met synthetische biologie met betrekking tot duurzaamheid en natuurlijkheid, die soms op gespannen voet met elkaar staan.
- **Risicobeoordelaars:** De ontwikkelingen in de synthetische biologie zullen mogelijk de bestaande kaders voor de risicobeoordeling overstijgen. Een integratie van verschillende kennisgebieden, een verbreding van de expertise en samenwerking tussen wetenschappers en risicobeoordelaars kan bijdragen aan het stroomlijnen en indien nodig aanpassen van de risicobeoordeling.
- **Overheid:** Politiek en beleid worden geconfronteerd met voortschrijdende ontwikkelingen op het gebied van synthetische biologie en de integratie hiervan in andere kennisgebieden. Dit kan de zichtbaarheid bemoeilijken en de vraag oproepen of de bestaande regelgeving nog voldoet en wanneer mogelijk niet meer. In internationaal perspectief wordt de overheid voor de vraag geplaatst hoe moet worden omgegaan met de import van producten die gemaakt zijn met behulp van synthetische biologie die niet te onderscheiden zijn van de conventionele variant. Ook de zichtbaarheid van deze productiewijze voor consumenten vormt een aandachtspunt vanuit *governance* perspectief in relatie tot keuzevrijheid en transparantie.

### 3.8.5 Conclusies

- De toenemende mogelijkheden om theoretisch elke mogelijke stof in micro-organismen te produceren levert technische en beleidsmatige uitdagingen en maatschappelijke vraagstukken op. Het gaat bijvoorbeeld om mogelijke productie van verboden stoffen in synthetische organismen en om de zichtbaarheid van producten van synthetische biologie voor de consument.
- Vraagstukken over de risico's voor mens en milieu staan al geruime tijd op de radar van adviesorganen en vergunningverleners. Het onderscheid tussen genetische modificatie en synthetische biologie is niet altijd eenduidig te maken. De meeste toepassingen vallen onder de bestaande ggo-regelgeving en kunnen voldoende worden beoordeeld met de bestaande milieurisicoanalysemethodiek.
- Er is echter een aantal situaties waarin dit lastiger wordt door een toename van de complexiteit van de interacties, het vervagen van de grens tussen donor en gastheer en het ontbreken van een natuurlijke referentie als kader voor de risicobeoordeling.
- Gezien het amorfe karakter van synthetische biologie, de toepassingsbreedte en de snelheid van de ontwikkelingen is het opzetten van regelgeving en beleid specifiek voor synthetische biologie onbegonnen werk. Het is van belang dat flexibel ingespeeld kan worden op nieuwe ontwikkelingen. Dit vraagt om een manier van *governance* waarbij per toepassing gekeken wordt of regulering noodzakelijk is en welke bestaande kaders van toepassing en bruikbaar zijn.
- (Inter)nationale samenwerking en uitwisseling van kennis tussen stakeholders is van belang om recht te doen aan de potentie van de technologie en tegelijkertijd constructief om te gaan met vraagstukken op het gebied van *biosafety, biosecurity*, intellectueel eigendom, duurzaamheid en maatschappelijke acceptatie.

nieuws




NASA maakte vandaag bekend dat met de volgende Marsmissie synthetische bacteriën naar onze buurplaneet zullen worden gestuurd. Het is de bedoeling dat zij als pioniers de planeet geschikt gaan maken voor menselijke bewoning.

De eerste taak is de vorming van een dampkring. Mars heeft een dampkring, maar deze is te dun en bevat nauwelijks zuurstof. De synthetische bacteriën moeten daar verandering in gaan brengen. Er is bewust gekozen voor synthetische bacteriën. Een aantal soorten aardse bacteriën zou mogelijk ook op Mars kunnen overleven, maar zouden kunnen muteren tot bacteriën die gevaarlijk voor mensen zouden kunnen worden. De synthetische bacteriën hebben dat bezwaar niet omdat ze precies datgene ingebouwd hebben gekregen om hun taak te kunnen uitvoeren en niet meer dan dat.

Bovendien zijn er antimutatiesystemen ingebouwd die er voor zorgen dat wanneer een bacterie zou muteren hij geprogrammeerd afsterft. De ontwikkeling van de synthetische bacteriën en de vorming van de dampkring zullen vanaf de aarde worden gemonitord middels speciale sondes, die de bacteriën ook gaan uitzetten.

2025 2026 2027 2028
2029 2030 2031 2032
2034 2036 2038 2040
2046 2048

# 4 AANDACHTSPUNTEN VOOR POLITIEK EN BELEID

**Uit de in het hoofdstuk 3 beschreven trends is een aantal terugkerende, voor politiek en beleid relevante aandachtspunten te destilleren. In dit afsluitende hoofdstuk worden deze aandachtspunten op een rij gezet en uitgewerkt.**

## 4.1 POLITIEK AAN ZET VOOR BEPALEN KADERS ETHISCHE VRAAGSTUKKEN

De biotechnologische ontwikkelingen bieden kansen en mogelijkheden maar naast de positieve aspecten roepen zij ook vraagstukken op die om actie vragen. Medisch-ethische vragen komen vooral naar voren in de trends *next generation sequencing* (NGS), CRISPR-Cas, *personalised medicine* en gentherapie en betreffen onder meer privacy (zie kader Nieuwe initiatieven van technologiebedrijven roepen vragen op), eigendom, zelfbeschikkingsrecht, autonomie en vragen over maatschappelijke kosten versus individuele voordelen en de grens tussen de genezing en behandeling van ziekten en *enhancement*.

**Nieuwe initiatieven van technologiebedrijven roepen vragen op**
De afgelopen jaren zijn diverse nieuwe partijen zich gaan bezighouden met de lucratieve markt van gezondheid. Bedrijven bieden via internet al enige jaren genetische testen of zelftesten aan, waarvan de kwaliteit niet altijd duidelijk is en ook de bescherming van de privacy vaak in nevelen gehuld is. Maar ook de grote technologiebedrijven roeren zich. Apple heeft een '*mobile platform*' gelanceerd waardoor iPhone eigenaren kunnen meedoen aan '*observational studies*' naar onder andere Parkinson en borstkanker.[487] Google ontplooit soortgelijke initiatieven en legt DNA-databanken aan.[488] Het voordeel van een '*mobile platform*' is dat zeer grote aantallen mensen meedoen aan deze studies. Nadelen zijn betrouwbaarheid van de ingevoerde gegevens, niet representatieve populaties, etc. Behalve mogelijke 'technische' nadelen is het ook de vraag of het wenselijk is dat bedrijven als Google en Apple die al grote hoeveelheden gegevens over hun gebruikers verzamelen, ook over medische en genetische gegevens beschikken.

Het meest prangende onderwerp is de sterk vereenvoudigde mogelijkheid van kiembaan-(genoom)modificatie bij de mens. Waar het voorheen alleen in theorie mogelijk was om te sleutelen aan de genetische code van een bevruchte eicel, is de techniek niet lang(er) meer het grootste probleem. Gezien de mogelijkheden die kiembaanmodificatie biedt om bijvoorbeeld erfelijke ziekten uit te bannen zal naar verwachting het huidige verbod op kiembaanmodificatie ter discussie komen te staan. Dit maakt de noodzaak voor een discussie over de wenselijkheid en ethische toelaatbaarheid urgent. De vraag of kiembaanmodificatie wenselijk en toelaatbaar is, is niet met een eenvoudig ja of nee te beantwoorden. Het antwoord zal eerder uitkomen op "ja", mits voldaan is aan een aantal voorwaarden (bijv. slechts in duidelijk afgebakende gevallen) of een "nee", tenzij sprake is van uitzonderlijke omstandigheden (die dan ook scherp geformuleerd moeten worden).
De recente maatschappelijke discussie over de wenselijkheid van een algemeen aanbod van NIPT (Niet Invasieve Prenatale Test) aan zwangere vrouwen zonder verhoogd risico, - en de angst bij sommigen voor een mogelijke 'routinisatie' van prenatale screening-, illustreert de

ethische vraagstukken die kunnen spelen rondom nieuwe ontwikkelingen op het gebied van sequencing.
Met *whole exome* en *whole genome sequencing* zoals die nu wordt toegepast binnen de klinische genetica bij het stellen van moleculaire diagnoses wordt meer duidelijk over onze genetische opmaak – en daarmee die van onze familieleden -, hetgeen kan worden gebruikt voor het verbeteren van de individuele zorg. De vraag is echter wat dit betekent voor het 'recht op niet weten'. Ook kunnen klinisch relevante en niet-relevante nevenbevindingen aangetoond worden met uitdagingen voor *informed consent*.
Als het gaat om *personalised medicine* is de vraag in hoeverre beloften hier ingelost gaan worden en dit daadwerkelijk gaat leiden tot substantieel betere zorg. De vraag is ook in welke mate *personalised medicine* kan leiden tot druk op de patiënt om bijvoorbeeld leefstijl te wijzigen of behandeling te ondergaan, maar ook de druk op professionals (bijvoorbeeld door zorgverzekeraars) om een bepaalde behandeling aan te bieden of juist het onthouden van behandeling. Ook kan druk ontstaan op solidariteit omtrent verzekeringen; wil de maatschappij nog wel premie betalen om iemand met een genetische aandoening in staat te stellen een hoge hypotheek af te sluiten of een roker te behandelen voor longkanker?

**Het is een politieke taak om de kaders te bepalen waarbinnen de waarden en belangen van diverse stakeholders kunnen worden afgewogen en op basis waarvan de publieke consequenties kunnen worden beoordeeld. De politiek is dan ook aan zet, waarna de uitkomsten omgezet moeten worden in beleid.**

## 4.2 STAKEHOLDERPARTICIPATIE ESSENTIEEL MAAR GEEN CONSENSUSINSTRUMENT

Omdat biotechnologie in diverse sectoren een rol speelt en – zoals in de trends in hoofdstuk 3 is te lezen – consequenties heeft voor veel verschillende stakeholders, is het onvermijdelijk dat zij een actieve rol spelen in de discussies over beleidsontwikkeling en besluitprocedures. De ontwikkelingen rondom de medische biotechnologie laten zien dat sommige groepen stakeholders, zoals patiëntenverenigingen, deze rol al actief opgenomen hebben. In de medische en sociaal-maatschappelijke zorg wordt patiënten/cliëntenparticipatie mede door de ingezette decentralisatie sterk gestimuleerd. Van 'zorgen voor' wordt het steeds meer 'zorgen met'. Dit brengt met zich mee dat burgers en patiënten ook met betrekking tot biotechnologische toepassingen goed geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheden en beperkingen, zodat zij geïnformeerde keuzes kunnen maken. Vanwege de complexiteit van de betreffende informatie zal die stapsgewijs aangeboden moeten kunnen worden, met gevolgen voor de procedures voor weloverwogen toestemming (*informed consent*) en voor het benodigde niveau van publiekskennis.

Het belang en de urgentie van het in een vroeg stadium betrekken van stakeholders bij beleidsontwikkeling of besluitprocedures lijken evident. Er kunnen echter verschillende soorten en niveaus van stakeholderparticipatie worden onderscheiden, die elk hun eigen rol, functie, mogelijkheden en beperkingen hebben. Ten onrechte wordt het betrekken van stakeholders vaak gezien of gepresenteerd als een consensusinstrument. Bij omstreden ontwerpen of onderwerpen waarbij de individuele waarden en belangen sterk uiteenlopen is consensus meestal niet haalbaar, niet per se het doel van de gesprekspartners en bovendien niet noodzakelijk voor het nemen van beslissingen. Stakeholderparticipatie kan in deze situaties desalniettemin een belangrijk instrument vormen om verschillende soorten kennis (o.a. technische, economische, ervaringskennis), en verschillende perspectieven en visies te verzamelen als input voor politiek debat en beleidsvorming. Het is van belang om voorafgaand aan het betrekken van stakeholders na te denken over het doel en de timing van de participatie. De issues die spelen in verschillende sectoren kunnen ook verschillen, met gevolgen voor aard en uitkomsten van de discussies. Bij innovaties in de gezondheidszorg

gaat het om bijvoorbeeld om zaken die de stakeholders zelf raken (bijv. als patiënt), bij veldproeven met gg-insecten (*zie § 3.6 genetisch gemodificeerde insecten*) ter bestrijding van plagen en infectieziekten om de invloed op de omgeving en bij gg-gewassen of voedingsmiddelen geproduceerd met behulp van synthetische biologie (*zie § 3.8 synthetische biologie*) om keuzevrijheid van de consument.

**Stakeholderparticipatie bij beleidsvorming en besluitvorming over biotechnologische ontwikkelingen is essentieel. Tegelijkertijd is het van groot belang dat het doel en de inzet van deze vorm van betrokkenheid zowel voor- als achteraf expliciet wordt gemaakt.**

## 4.3 ONAFHANKELIJKE KENNISPOSITIE PUBLIEKE SECTOR VRAAGT OM AANDACHT

De integratie van de biotechnologie in bredere toepassingsgebieden – waardoor zij minder zichtbaar wordt – neemt toe en de snelle ontwikkelingen in o.a. sequensen en veredeling vinden voor een groot deel in de private sector plaats. Het besluiten over de kaders waarbinnen de toepassingen op de markt kunnen worden toegelaten en het maken van beleid daarop is echter een politieke en publieke taak. Daarbij is het beschikken over objectieve, onafhankelijke en controleerbare kennis onontbeerlijk. Door de toenemende samenwerking tussen publieke en private sectoren – hiertoe door de overheid gestimuleerd – en het ook toenemende uitbesteden van beleidsondersteunende kennisontwikkeling wordt het moeilijker in eigen land deskundigen te vinden die nieuwe ontwikkelingen goed kunnen beoordelen, maar die geen relaties hebben met private partijen. Politiek en beleid zullen moeten zorgen voor behoud van een goede, onafhankelijke kennispositie van de publieke sector. Een aantal vragen moet hiervoor beantwoord worden, waaronder de vraag of politiek en beleid duidelijk voor ogen hebben welke kennis ontbreekt, of deze kennis onafhankelijk beschikbaar is en of deze kennis op een transparante manier beschikbaar kan komen. Een belangrijke vraag die daarbij komt is of ministeries zelf de inhoudelijke kennis hebben om te beoordelen welke kennis ontbreekt en om de juiste vragen te kunnen stellen aan kennisinstellingen.

**Dit vraagt om een analyse van de huidige kennispositie over biotechnologie in het algemeen en de beschreven trends in het bijzonder, met een specificatie van de publieke kennis die in Nederland aanwezig is en de kennis die noodzakelijk is om als Nederlandse overheid en onafhankelijke academie zelf in huis te hebben.**

## 4.4 INTELLECTUEEL EIGENDOM: BALANS NODIG TUSSEN INNOVATIESTIMULERING EN VOORKOMEN MONOPOLISERING

De snelle ontwikkelingen, het toenemen van octrooien en de schaalvergroting in de biotechnologie brengen zorgen over het risico op monopolisering met zich mee. In de veredelingssector speelt de discussie over kwekers- versus octrooirecht (zie kader Octrooirecht versus kwekersrecht). Onder het kwekersrecht mogen planten gebruikt worden om nieuwe variëteiten te ontwikkelen zonder dat daar een vergoeding voor de eigenaar tegenover staat. Onder het octrooirecht is dat niet mogelijk. Het kwekersrecht wordt gezien als de motor achter de innovatie in de plantenveredeling in Nederland, maar dreigt te worden verdrukt door het octrooirecht. Gevreesd wordt bovendien dat het octrooieren van planten of gewassen monopolisering in de hand werkt.

**Octrooirecht versus kwekersrecht**

De afgelopen jaren stond het octrooieren van eigenschappen van landbouwgewassen (versus het kwekersrecht) hoog op de politieke en maatschappelijke agenda.[489] Het kwekersrecht is een beschermingsvorm van intellectueel eigendom dat een veredelaar het exclusieve recht geeft om teeltmateriaal van een nieuw plantenras te exploiteren gedurende 25 jaar (afhankelijk van het type gewas). Derden mogen zaden e.d. dus niet vermeerderen en verkopen aan boeren en tuinders. Andere veredelaars zijn wel vrij om het nieuwe plantenras te gebruiken voor hun eigen veredelingsprogramma om een eigen nieuwe variëteit of ras te ontwikkelen, zonder dat daar een vergoeding tegenover staat voor de oorspronkelijke veredelaar ('volledige veredelingsvrijstelling').

De afgelopen jaren is het octrooirecht aan een opmars bezig in de plantenveredeling. In de afgelopen jaren zijn meer dan 300 octrooiaanvragen ingediend, waarvan 71 toegekend. Onlangs heeft de Grote Kamer van Beroep van het Europees Octrooibureau (EPO) geoordeeld dat het octrooieren van essentieel biologische processen weliswaar niet mogelijk is, maar dat op de producten die daaruit voortkomen, zoals zaden en planten, wel octrooi kan worden verleend.[490,491] Dit besluit heeft verstrekkende gevolgen omdat nu ook op producten van klassieke veredeling een octrooi te verkrijgen is. Dit zal het kwekersrecht verder in het nauw drijven.

Om de balans tussen octrooirecht en kwekersrecht te herstellen, zet de Nederlandse regering in op het opnemen van (een vorm van) een 'volledige veredelingsvrijstelling' in de Europese octrooiwetgeving.[492] Dit voornemen stuit overigens op felle kritiek van belangenvereniging voor de Nederlandse biotechnologie industrie (HollandBio) die het als een bedreiging voor de Nederlandse biotechnologiesector ziet.[493]

In de geneesmiddelensector betreffen de zorgen met betrekking tot monopolisering vooral het risico op zeer hoge prijzen, geïllustreerd door het succes van de weesgeneesmiddelen regelingen. Hierdoor is het aantal geneesmiddelen met een status als weesgeneesmiddelen toegenomen, terwijl op de keper beschouwd een aantal van die middelen mogelijk geen weesgeneesmiddelen in de strikte zin zijn, maar eerder handig zijn geregistreerd voor een aantal verschillende, kleine indicaties. Ook de ontwikkelingen op het gebied van *personalised medicine* wakkeren de vrees voor dure geneesmiddelen aan; als farmaceutische bedrijven voor kleinere groepen patiënten geneesmiddelen maken, kunnen ze daar hogere prijzen voor vragen. Dit wordt verdedigd met de redenering dat de hoge ontwikkelingskosten terug verdiend moeten worden, ondanks de soms relatief lage productiekosten van het uiteindelijke geneesmiddel.

**De beschreven ontwikkelingen in deze trendanalyse laten zien dat de issues rondom prijsstelling en monopolisering in de geneesmiddelensector urgent zijn en in de toekomst zullen toenemen. Een goede balans tussen bescherming van intellectueel eigendom om innovatie te (blijven) stimuleren om de economische waarde van de biotechnologie te behouden en het voorkómen van monopolisering is van groot belang. Minister Schippers van VWS en staatssecretaris Dijksma van IenM hebben hiertoe de eerste stappen gezet.**[494–496]

Uit een door het Octrooicentrum Nederland uitgevoerd onderzoek en een door de COGEM uitgevoerde aanvullende analyse, blijkt overigens dat Nederland in de periode 2003 t/m 2011 behoorde tot de top tien van landen met biotechnologische octrooiaanvragen (zie kader Octrooien in Nederland).[497]

**Octrooien in Nederland**
Ten opzichte van 2006[498] blijkt Nederland relatief terrein verloren te hebben op zowel Aziatische als EU-landen op het gebied van de rode (medische) en witte (industriële) biotechnologie, terwijl Nederland haar positie in de groene (landbouw) biotechnologische octrooiaanvragen juist versterkt heeft. Nederland bekleedt de 4e plaats in de groene en de 9e plaats in zowel de witte en de rode biotechnologische octrooiaanvragen (periode 2003 tot 2011).
In absolute aantallen vinden in Nederland veruit de meeste octrooiaanvragen plaats op het gebied van de rode biotechnologie, gevolgd door de witte biotechnologie. Het aantal octrooiaanvragen in de groene biotechnologie is duidelijk kleiner dan in de andere twee sectoren.
Bij de analyse van de octrooiaanvragen bleek dat de klassieke indeling van biotechnologie in groene, witte en rode biotechnologie steeds minder passend is. Veel van de octrooiaanvragen bestrijken meerdere velden binnen deze sectoren (zoals industriële productie van voedsel voor patiënten met een maagziekte). Ook zijn er veel octrooiaanvragen die onderwerpen betreffen die niet goed passen binnen groen, rood of wit, zoals cosmetica of biosensoren om milieuvervuiling of explosieven te detecteren.

## 4.5 WET- EN REGELGEVING ZIJN INGEHAALD DOOR DE WETENSCHAP EN MOET HERZIEN WORDEN

De technische ontwikkelingen lopen niet meer in de pas met de wet- en regelgeving (zie kader De ggo-wetgeving in de EU). Terwijl de ontwikkeling van biotechnologische technieken zoals RNAi en CRISPR-Cas (*zie § 3.2 en 3.5*) in een stroomversnelling zit, blijft politieke besluitvorming over de status van technieken en aanpassing van de regelgeving uit.

**De ggo-wetgeving in de EU**
In Europa is genetische modificatie strikt gereguleerd. De eisen en verplichtingen zijn vastgelegd in verschillende Europese Richtlijnen en Verordeningen, zoals voor werkzaamheden met ggo's in laboratoria, veldproeven en commerciële activiteiten, etikettering en traceerbaarheid van gg-voedingsmiddelen, of voedselveiligheid. In Nederland zijn deze regels geïmplementeerd in het Besluit genetisch gemodificeerde organismen (Besluit ggo).[499]
Een nut-risico afweging vindt niet plaats in de ggo-vergunningverlening. Het uitgangspunt van het Europese en dus ook het Nederlandse beleid voor ggo's is dat alle passende maatregelen worden genomen om schadelijke gevolgen voor mens en milieu te voorkomen.[500] Deze maatregelen worden vastgesteld aan de hand van een milieurisicoanalyse en vastgelegd in een vergunning voor de betreffende werkzaamheden met ggo's. Voor alle experimenten, handelingen of commerciële activiteiten met ggo's is een vergunning en een risicoanalyse verplicht. Een vergunning wordt verleend indien door de werkzaamheden de veiligheid van mens, dier en milieu niet in gevaar komt.[501] Een vergunning kan daarom in principe alleen worden geweigerd in het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu.[502,ad]

In de EU buigen politiek en beleid zich al vele jaren over de status van diverse nieuwe technieken. Ondanks deze inspanningen is na negen jaar door de EC nog geen besluit genomen.

ad Met de zogenaamde nationale teelttoelating wordt hierop een uitzondering gecreëerd. Door de Richtlijn 2015/412 hebben lidstaten de mogelijkheid om op basis van andere dan veiligheidsoverwegingen de teelt van een gg-gewas op hun eigen grondgebied te weren of verbieden.

Het Verenigd Koninkrijk en Duitsland hebben inmiddels het heft in eigen handen genomen en besloten dat veldproeven met gewassen die gemaakt zijn met behulp van gerichte mutagenese, niet onder de ggo-regelgeving vallen. Zweden is van mening dat gewassen waarin mutaties aangebracht zijn met CRISPR niet onder de ggo-regelgeving vallen. Verschillen in beoordeling tussen de lidstaten kan vergaande consequenties hebben voor de interne markt.

De besluitvorming over de status van de zogenaamde nieuwe technieken wordt belemmerd doordat de wetenschappelijk juridische basis van de regelgeving achterhaald is. In de EU is voor het reguleren van biotechnologische toepassingen tot dusver steeds uitgegaan van het kunnen maken van een eenduidig onderscheid tussen genetisch gemodificeerde en niet-genetisch gemodificeerde organismen. Door de technologische ontwikkelingen zoals de opkomst van genoommodificatie-technieken (*zie § 3.2 CRISPR-Cas*) is dat onderscheid niet langer te maken en komt daardoor het fundament van de EU ggo-regelgeving op losse schroeven te staan. Producten zijn nauwelijks of niet te onderscheiden en te herkennen van ' natuurlijke' of producten van andere technieken. Ook bij import zijn ze niet als zodanig herkenbaar.
Bij een besluit over de status van een nieuwe techniek ontbreken duidelijke criteria of kaders, waardoor inconsistenties tussen de beoordeling van technieken en hun producten op de loer liggen.
Door het uitblijven van een besluit over de status van nieuwe technieken of herziening van de regelgeving, wordt Europa minder aantrekkelijk voor biotechnologiebedrijven door onzekerheid over de huidige en toekomstige regelgeving. Ook ontstaat een ongelijk speelveld met bedrijven uit andere werelddelen waar technieken en producten niet onder regelgeving vallen. Het feit dat producten niet als zodanig herkenbaar zijn, verscherpt deze problematiek. Verschillen tussen opvattingen over wat een ggo is, kunnen tot handelsconflicten leiden en zijn een punt van aandacht bij internationale handelsverdragen, zoals TTIP.

**Herziening van de EU ggo-regelgeving is door deze ontwikkelingen zeer urgent geworden. De huidige benadering waarbij de productiewijze de reden voor een vergunningplicht en risicobeoordeling vormt, is niet langer hanteerbaar en ook niet in overeenstemming met de mogelijke risico's van producten. Daarnaast heeft biotechnologie zich verspreid naar tal van verschillende gebieden en de eventuele risico's van de toepassingen moeten beoordeeld worden in hun specifieke context. Vragen daarbij zijn onder meer of er een integraal veiligheidsbeleid ontwikkeld moet worden, of biotechnologische toepassingen onder (bestaande) sectorspecifieke regelgeving gebracht moeten worden, of dat de productgerichte Canadese benadering (zie kader Ggo-regelgeving in de EU en daarbuiten) een optie is. Bij een herziening van de regelgeving kan tevens rekening gehouden worden met de wens in de samenleving om het nut en de risico's van specifieke toepassingen bij toelatingen tegen elkaar af te wegen.**

**Ggo-regelgeving in de EU en daarbuiten**

In Europa is er voor gekozen om voor ggo's specifieke regelgeving in te stellen om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen. De uitgangspunten van de EU-regelgeving zijn in EU Richtlijn 2001/18 vastgelegd. Hierin wordt een ggo gedefinieerd als: "*een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is*". Verder wordt in bijlagen een aantal technieken genoemd die leiden tot een ggo of die juist vrijgesteld zijn van regelgeving, zoals mutagenese. Omdat hierbij de methode waarop het organisme of product wordt gemaakt centraal staat wordt dit als *process-based* regelgeving aangeduid.
In de VS en Canada is een andere benadering gekozen, de zogenaamde *product-based* regelgeving, waarbij de eigenschappen van het organisme centraal staan. De onderlinge verschillen tussen de VS en Canada zijn overigens aanzienlijk. In Canada wordt geke-

ken of een plant een nieuwe eigenschap heeft, ongeacht de manier waarop deze is ingebracht. Dit betekent bijvoorbeeld dat bij een nieuw type herbicidetolerante de plant of die nu via genetische modificatie of klassieke mutagenese gemaakt is, een veiligheidsbeoordeling uitgevoerd moet worden.
In de VS is ervoor gekozen om alle producten onder bestaande regelgeving te laten vallen. Dat betekent bijvoorbeeld dat als er een gen afkomstig van een plantpathogeen in een plant is ingebracht, deze plant in principe beoordeeld moet worden door de USDA.

Een bijzonder aandachtspunt bij de Nederlandse wet- en regelgeving is de status van Caribisch Nederland (Bonaire, St Eustatius en Saba). Het Nederlandse Besluit ggo is niet van toepassing op de BES eilanden en in de Wet VROM BES is niets opgenomen over ggo's. Dit heeft consequenties voor bijv. de toelating van veldproeven met ggo's (zoals gg-insecten).

In de medische sector hebben de biotechnologische ontwikkelingen (trends NGS,CRISPR-Cas, *personalised medicine*, gentherapie en 3D bioprinting) invloed op regulering van medisch wetenschappelijk onderzoek, markttoelating en vergoeding van genees- en medische hulpmiddelen en bevolkingsonderzoek.

**Ontwikkelingen in de medische sector vragen onder meer om het doorlichten van de bestaande wetgeving om te onderzoeken of deze enerzijds niet onnodige belemmeringen opwerpt voor innovatie en behandeling van patiënten en anderzijds adequaat genoeg is om de veiligheid van nieuwe producten en behandelingen te waarborgen. Met name bij 3D bioprinting zullen vragen gaan spelen over onduidelijkheid m.b.t. de regelgeving en veiligheid.**

## 4.6 INTERNATIONALE CONTEXT BEPALEND BIJ UITBLIJVEN VAN POLITIEKE KEUZES IN NEDERLAND

De trendanalyse is geschreven vanuit Nederlands perspectief, met gebruikmaking van de internationale wetenschappelijke literatuur en nieuwsbronnen. Hieruit blijkt duidelijk dat Nederland niet op zichzelf staat. Veel zaken kunnen op nationaal niveau gereguleerd worden, maar altijd zal rekening gehouden moeten worden met de internationale context. De toegankelijkheid en beschikbaarheid van wetenschappelijke kennis en internationaal verkeer bieden aanvullende mogelijkheden voor de individuele patiënt en consument met betrekking tot zorg en gezondheid (medisch toerisme). Medisch toerisme kan echter ook risico's met zich meebrengen voor de samenleving (gentherapie) of discussie veroorzaken over ontwikkelingen die in Nederland als onwenselijk beschouwd worden. Medisch toerisme zal echter blijven bestaan, bedrijven blijven afwegen waar het voor hen het meest gunstig is hun (nieuwe) producten te ontwikkelen en op de markt te brengen en het is de vraag hoe lang het nog mogelijk is voedsel met genetisch gemodificeerde componenten te onderscheiden van niet-genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen met gevolgen voor import en export daarvan (*zie § 3.5 RNAi*). Internationale verschillen in de juridische definitie van een ggo zijn daarom een aandachtspunt bij het afsluiten van handelsverdragen zoals TTIP.

**De internationale context is onvermijdelijk, maar tegelijkertijd niet per se leidend voor de ontwikkelingen in Nederland. Op nationaal niveau moet worden nagedacht over welke koers politiek en beleid willen varen, omdat het niet maken van keuzes wel betekent dat de internationale context bepalend wordt.**

# REFERENTIES

1. 27 428 Beleidsnota Biotechnologie. Nr. 189 Verslag van een algemeen overleg. Vastgesteld 20 juni 2011
2. OECD. Statistical definition of biotechnology (updated in 2005) http://www.oecd.org/sti/biotech/statisticaldefinitionofbiotechnology.htm (bezocht 22 maart 2016)
3. Van der Giessen A *et al*. (2014). Economische analyse van de Nederlandse biotechnologiesector (TNO rapport R11654). COGEM onderzoeksrapport CGM/2015-01
4. Enzing C *et al*. (2007). Kansen voor biotechnologie. De economische positie van de Nederlandse biotechnologie bedrijven. COGEM onderzoeksrapport CGM/2007-03a
5. Topsectoren Nederland. http://topsectoren.nl/home (bezocht 26 april 2016)
6. Deuten J (2015). R&D goes global. Policy implications for the Netherlands as knowledge region in a global perspective. Den Haag, Rathenau Instituut
7. Gaskell G *et al*. (2010). Eurobarometer 73.1. Europeans and biotechnology in 2010. Winds of change?
8. Erfocentrum (2010). Nederlanders positief tegenover DNA-onderzoek http://www.erfocentrum.nl/node/149 (bezocht 1 december 2015)
9. Henneman L *et al*. (2013). Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. Eur. J. Hum. Genet. 21: 793-799
10. Geesink I & Steegers C (2009). Nader gebruik nader onderzocht. Zeggenschap over lichaamsmateriaal. Den Haag, Rathenau Instituut; TA rapport 0901
11. Gaskel G *et al*. (2011). The 2010 Eurobarometer on the life sciences. Nat. Biotechnol. 29: 113-114
12. Boycott KM *et al*. (2013). Rare disease genetics in the era of next generation sequencing: discovery to translation. Nat. Rev. Genet. 14: 681-690
13. Genomics England. http://www.genomicsengland.co.uk/ (bezocht 23 februari 2016)
14. Genomics England. http://www.genomicsengland.co.uk/first-children-recieve-diagnoses-through-100000-genomes-project/ (bezocht 23 februari 2016)
15. Van den Hout H *et al*. (2000). Recombinant human-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet 356: 397-398
16. Scheper GC *et al*. (2007). Translation matters: protein synthesis defects in inherited disease. Nat. Rev. Genet. 8: 711-723
17. Ginn SL *et al*. (2013). Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an Update. J. Gene Med. 15: 65–77
18. Uniqure, 2 november 2012. UniQure's Glybera® first gene therapy approved by European Commission. http://www.uniqure.com/news/167/182/ (bezocht 26 april 2016)
19. Nuffield Council on Bioethics (2014). Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders; an ethical review
20. BBC, 24 februari 2015. UK approves three-person babies. http://www.bbc.com/news/health-31594856 (bezocht 26 april 2016)
21. Abernethy A *et al*. (2014). Turning the tide against cancer through sustained medical innovation: The pathway to progress. Clin. Cancer Res. 20: 1081-1086
22. Ross JS *et al*. (2008). Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. Oncologist 13: 477-493
23. Wolchok JD & Chan TA (2014). Antitumour immunity gets a boost. Nature 515: 496-498
24. Powles T *et al*. (2014). MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 515: 558-562
25. Herbst RS *et al*. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 515: 563–567
26. Miest TS & Cattaneo R (2014). New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs. Nat. Rev. Microbiol. 12: 23- 34
27. Yin H *et al*. (2014). Non-viral vectors for gene based therapy. Nat. Rev. Microbiol. 15: 541-555
28. Kim C & Prasad V (2015). Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival. JAMA Intern. Med. 175: 1992-1994
29. Mulcahy N (2015). Approved But Not Proven: What's Up With FDA, Cancer Drugs? Medscape. http://www.medscape.com/viewarticle/853060 (bezocht 23 februari 2016)
30. MyTomorrows. https://mytomorrows.com/ (bezocht 23 februari 2016)
31. Antwoord op vragen van het lid Van Gerven over het bericht dat de website My Tomorrows geneesmiddelen aanbiedt die zich nog in het onderzoeksstadium bevinden. Vergaderjaar 2013-2014, nr 2014D08797
32. Hordijk L (2014). Geld verdienen aan uitbehandelde patiënten, mag dat? https://decorrespondent.nl/787/Geld-verdienen-aan-uitbehandelde-patienten-mag-dat/52754736474-b626d12f (bezocht 26 april 2016)
33. CBS. http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=81565NED (bezocht 25 januari 2016)
34. New York Times, 9 juni 2015. Federal panel backs approval of new drug to fight heart attacks. http://www.nytimes.com/2015/06/10/health/cholesterol-levels-ldl-drugs-heart-attacks-fda-panel.html?_r=0 (bezocht 26 april 2016)
35. Stunkard AJ *et al*. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. N. Engl. J. Med. 322: 1483-1487
36. Locke *et al*. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature 518: 197-206
37. Cross-Disorder group of the psychiatric genomics consortium (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat. Rev. Genet. 45: 984-994
38. Kiser DP *et al*. (2015). Annual research review: The (epi)genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole-genome sequencing – unveiling the dark matter. J. Child. Psychol. Psychiatry 56: 278-295
39. Anikeeva P. (2016). Optogenetics unleashed. Nat. Biotechnol. 34: 43-44
40. Nutt D (2014). Help luck along to find psychiatric medicines. Nature 515: 165
41. Rotman D (2014). Shining light on madness. MIT Technology review http://www.technologyreview.com/featuredstory/528146/shining-light-on-madness/ (bezocht 26 april 2016)
42. World Health Organisation. http://www.who.int (bezocht 26 april 2016)
43. Gezondheidsraad (2015). Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr. 2015/12
44. Dormitzer *et al*. PR (2013). Synthetic generation of influenza vaccine viruses for rapid response to pandemics. Sci. Transl. Med. 5(185):185ra68. doi: 10.1126/scitranslmed.3006368
45. Marston HD *et al*. (2014). Emerging viral diseases: Confronting threats with new technologies. Sci. Transl. Med. 6, 253ps10
46. Kreijtz JHCM *et al*. (2014). GM Vaccines: From bench to bedside. COGEM onderzoeksrapport CGM 2014-08
47. Rider TH *et al*. (2011). Broad-spectrum antiviral therapeutics. Plos One 6, e22572

48. Warren TK *et al*. (2014) Protection against filovirus diseases by a novel broad spectrum nucleoside analogue BCX4430. Nature 508: 402-405
49. European Medicines Agency, 24 juli 2015. First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (bezocht 26 april 2016)
50. Medical News Today, 3 juli 2015. Preclinical trial data brings new hope for HIV vaccine. http://www.medicalnewstoday.com/articles/296315.php (bezocht 26 april 2016)
51. Qiu X *et al*. (2014). Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature 514: 47−53
52. NBC News, 21 september 2015. FDA fast-tracks experimental Ebola drug ZMapp. http://www.nbcnews.com/storyline/ebola-virus-outbreak/ebola-drug-zmapp-gets-fda-fast-track-n429156 (bezocht 26 april 2016)
53. OneWorld Research, 21 augustus 2014. Crucell in Leiden werkt aan vaccinbouwpakket ebola. https://www.oneworld.nl/research/wereldwijde-vraagstukken/crucell-leiden-werkt-aan-vaccinbouwpakket-ebola (bezocht 26 april 2016)
54. BNR Radio, 6 januari 2015. Ebola-vaccin met Nederlands tintje per direct testfase in. http://www.bnr.nl/nieuws/Rest/ebola/946964-1501/ebola-vaccin-met-nederlands-tintje-per-direct-in-testfase (bezocht 26 april 2016)
55. COGEM (2012). Genetisch gemodificeerde dieren; gewilde en ongewilde werkelijkheid. Signalering CGM/120111-01
56. Wheeler T & Braun von J (2013).Climate change impacts on global food security. Science 341: 508-513
57. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2014). Naar een voedselbeleid. WRR rapport nr 93, Amsterdam University Press
58. United Nations (2015). World population prospects. The 2015 revision. Key findings and advance tables
59. Mosnier A *et al*. (2014) Global food markets, trade and the cost of climate chnage adaptation. Food Sec. 6: 29-44
60. Extreme weather and resilience of the global food system (2015). Final project report from the UK-US taskforce on extreme weather and global food system resilience, The Global Food Security programme, UK
61. Sakschewski B *et al*. (2014). Feeding 10 billion people under climate change: How large is the production gap of current agricultural systems? Ecological Modelling 288: 103-111
62. Hanssen L *et al*. (2015). Opvattingen over genetische modificatie en genetisch gemodificeerde organismen COGEM onderzoeksrapport CGM/2015-05
63. Ashraf M (2010). Inducing drought tolerance in plants: Recent advances. Biotechnol. Adv. 28: 169−183
64. James C (2016). Global status of commercialized Biotech/GM crops: 2015. ISAAA, Brief No. 51. ISAAA: Ithaca, NY
65. Rüdelsheim PLJ & Smets G (2014). Survey of field trials with genetically modified plants - Global trends and developments. COGEM onderzoeksrapport CGM/2014-04
66. Lyall J *et al*. (2011). Suppression of avian influenza transmission in genetically modified chickens. Science 331: 223-226
67. Cyranoski D (2015). Super-muscly pigs created by small genetic tweak. Nature 523: 13-14
68. Wu H *et al*. (2015). TALE nickase-mediated SP110 knockin endows cattle with increased resistance to tuberculosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1421587112
69. China.org.cn, 14 september 2015. China's first GM cattle gives birth. http://www.china.org.cn/china/2015-09/14/content_36581032.htm (bezocht 26 april 2016)
70. Bleakley C (2015). GE animals in New Zealand. GE Free New Zealand. http://www.gefree.org.nz/assets/pdf/GE-Animals-in-New-Zealand.pdf
71. The Telegraph, 23 juni 2015. Genetically modified 'jellyfish lamb' accidentally hits French dinner plates. http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/europe/france/11693029/Genetically-modified-jellyfish-lamb-accidentally-hits-French-dinner-plates.html (bezocht 26 april 2016)
72. Pharming. http://www.pharming.com/wp-content/uploads/2014/08/stifel_3_aug.pdf (bezocht 5 januari 2016)
73. Nature, 11 februari 2009. Transgenic drug gets green light from the United States. http://www.nature.com/news/2009/090211/full/457775e.html (bezocht 26 april 2016)
74. Becker R (2015). US government approves transgenic chicken. Nature doi: 10.1038/nature.2015.18985
75. Stichting Informatie Dierproeven. http://www.informatiedierproeven.nl/genetische-modificatie (bezocht 26 april 2016)
76. Baer D (2015). This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start. TechInsider. http://www.techinsider.io/how-woosuk-hwangs-sooam-biotech-mastered-cloning-2015-8 (bezocht 26 april 2016)
77. US Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (2008). Animal cloning: a risk assessment
78. EurActiv, 8 september 2015. Cloned animals in food - Comprehensive ban approved by EU Parliament. The Greens/European Free Alliance. http://pr.euractiv.com/pr/cloned-animals-food-comprehensive-ban-approved-eu-parliament-131361 (bezocht 26 april 2016)
79. EurActiv, 4 november 2015. Parliament vote on novel foods heats up cloned animals debate. http://www.euractiv.com/sections/agriculture-food/parliament-vote-novel-foods-heats-cloned-animals-debate-319148 (bezocht 26 april 2016)
80. Albrecht J *et al*. (2010). The knowledge based bio-economy (KBBE) in Europe: Achievements and challenges. Brussels, Belgium: European Commission
81. Golembiewski B *et al*. (2015). The emerging research landscape on bioeconomy: What has been done so far and what is essential from a technology and innovation management perspective? Innov. Food Sci. Emerg. Technol. doi: 10.1016/j.ifset.2015.03.006
82. ACRRES (2015). Project ChemBeet gestart. http://www.acrres.nl/11-dutch/nieuws/211-project-chembeet-gestart (bezocht 26 april 2016)
83. ChemBEET: Hoe suikerbiet de chemische industrie verandert. http://www.duurzaambedrijfsleven.nl/chemie/6623/chembeet-hoe-suikerbiet-de-chemische-industrie-verandert (bezocht 3 februari 2016)
84. USDA (2015). EU Bio-Based Economy and Its Inputs. http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/EU%20Bio-based%20Economy%20and%20Its%20Inputs_The%20Hague_EU-28_2-6-2015.pdf
85. Rosenberg JN *et al*. (2008). A green light for engineered algae: redirecting metabolism to fuel a biotechnology revolution. Curr. Opin. Biotechnol. 19: 430−436
86. Slade R & Bauen A (2012). Micro-algae cultivation for biofuels: Cost, energy balance, environmental impacts and future prospects. Biomass Bioenergy 53: 29-38
87. Subhadra BG & Edwards M (2011). Coproduct market analysis and water footprint of simulated commercial algal biorefineries. Appl. Energy 88: 3515−3523
88. Slade R & Bauen A (2012). Micro-algae cultivation for biofuels: Cost, energy balance, environmental impacts and future prospects. Biomass Bioenergy 53: 29-38
89. Hasunumaa T & Kondo A (2012). Development of yeast cell factories for consolidated bioprocessing of lignocellulose to bioethanol through cell surface engineering. Biotechnol. Adv. 30: 1207-1218
90. New York Times, 30 mei 2014. Companies quietly apply biofuel tools to household products. http://www.nytimes.com/2014/05/31/business/biofuel-tools-applied-to-household-soaps.html?_r=0 (bezocht 26 april 2016)
91. Etc group (2014). Open Letter to Ecover/Method. http://www.etcgroup.org/content/open-letter-ecover-method (bezocht 26 april 2016)

92. Scott D *et al*. (2015). Potential positive and negative impacts of components, organisms and products resulting from synthetic biology techniques on the conservation and sustainable use of biodiversity, and associated social, economic and cultural considerations. Part I of: Synthetic biology. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Montreal, Technical Series No. 82
93. Mcconell TE *et al*. (2015). An Economic Impact Analysis of the U.S. Biobased products industry. A report to the Congress of the United States of America. USDA Technical report; doi: 10.13140/RG.2.1.2805.3603
94. EASAC (2012). The current status of biofuels in the European Union, their environmental impacts and future prospects. www.easac.eu/home/reports-and-statements/detail-view/article/the-current.html (bezocht 26 april 2016)
95. KNAW (2015). Verslag van het symposium 'Biofuel and Wood as Energy Sources', 10 april 2015, Trippenhuis, Amsterdam. KNAW
96. Gerssen-Gondelach S (2015). Yielding a fruitful harvest. Advanced methods and analysis of regional potentials for sustainable biomass value chains interlinked with environmental and land use impacts of agricultural intensification. PhD dissertation; Utrecht University
97. Bioeffect. http://www.bioeffect.com (bezocht 23 februari 2016)
98. Pitman S, 2 april 2015. Biotechnology proves crucial to staying ahead in the innovation game. http://www.cosmeticsdesign.com/Formulation-Science/Biotechnology-proves-crucial-to-staying-ahead-in-the-innovation-game (bezocht 26 april 2016)
99. DuPont, 8 juni 2009. DuPont levert nieuwe toepassingen voor onder meer Timberland®, Izod® en Method. http://www2.dupont.com/Dordrecht_Plant_Site/nl_NL/Newsroom/persberichten/article20090608.html (bezocht 26 april 2016)
100. Adleman LM (1994). Molecular computation of solutions to combinatorial problems. Science 266: 1021−1024
101. Grass RN *et al*. (2015). Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes. Angewandte Chemie 54: 2552−2555
102. Ceze JBL *et al*. (2016). A DNA-based archival storage system. ASPLOS '16 April 2–6, 2016, Atlanta, GA, USA
103. Zhang S (2015). Cheap DNA sequencing is here. Writing DNA is next. http://www.wired.com/2015/11/making-dna/ (bezocht 26 april 2016)
104. New York Times, 3 december 2015. Data storage on DNA can keep it safe for centuries. http://www.nytimes.com/2015/12/04/science/data-storage-on-dna-can-keep-it-safe-for-centuries.html?_r=0 (bezocht 26 april 2016)
105. Sanger F *et al*. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 5463-5467
106. Sanger F & Coulson AR (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. J. Mol. Biol. 94: 441-448
107. Shendure JA *et al*. (2011). Overview of DNA sequencing strategies. Curr. Protoc. Mol. Biol. Chapter 7: Unit7
108. Pavlopoulos GA *et al*. (2013). Unraveling genomic variation from next generation sequencing data. BioData Min. 6: 13
109. Behjati S & Tarpey PS (2013). What is next generation sequencing? Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed. 98: 236-238
110. Pickrell WO *et al*. (2012). Next generation sequencing methodologies–an overview. Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 89: 1-26
111. Gezondheidsraad (2013). NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad: publicatienr. 2013/34
112. National Institutes of Health. Human Microbiome Project. https://commonfund.nih.gov/hmp/index (bezocht 26 april 2016)
113. MetaHIT Consortium. MetaHIT - Metagenomics of the Human Intestinal Tract. http://www.metahit.eu/ (bezocht 26 april 2016)
114. Alivisatos AP *et al*. (2015). A unified initiative to harness Earth's microbiomes. Science 28; doi: 10.1126/science.aac8480
115. Dubilier N *et al*. (2015). Microbiobiology: create a global microbiome effort. Nature 526: 631-634
116. Yarza P *et al*. (2014). Uniting the classification of cultured and uncultured bacteria and archaea using 16S rRNA gene sequences. Nat. Rev. Microbiol. 12: 635-645
117. Alivisatos AP *et al*. (2015). A unified initiative to harness Earth's microbiomes. Science 350: 507-508
118. Hartwig foundation initatief. http://www.hartwigmedicalfoundation.nl/ (bezocht 26 april 2016)
119. Howard HC *et al*. (2015). Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. Eur. J. Hum. Genetics 23: 1593−1600; doi:10.1038/ejhg.2014.289; published online 28 January 2015
120. Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure The Netherlands. http://www.bbmri.nl/ (bezocht 26 april 2016)
121. Parelsnoer Initiatief. http://www.parelsnoer.org/page/nl/ (bezocht 26 april 2016)
122. Callaway E (2013). Deal done over HeLa cell line. Nature 500: 132-133
123. Gezondheidsraad (2014). Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad: publicatienr. 2014/13
124. Bolger ME *et al*. (2014). Plant genome sequencing - applications for crop improvement. Curr. Opin. Biotechnol. 26: 31-37
125. Aflitos S *et al*. (2014). Exploring genetic variation in the tomato (Solanum section Lycopersicon) clade by whole-genome sequencing. Plant J. 80: 136-148
126. Lee I (2014). A showcase of future plant biology: moving towards next-generation plant genetics assisted by genome sequencing and systems biology. Genome Biol. 15: 305-308
127. Van Borm S *et al*. (2015). Next-generation sequencing in veterinary medicine: how can the massive amount of information arising from high-throughput technologies improve diagnosis, control, and management of infectious diseases? Methods Mol. Biol. 1247: 415-436
128. American College of Medical Genetics and Genomics (2015). ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. Genet. Med. 17: 68-9
129. Gezondheidsraad (2015). Next generation sequencing in diagnostiek. Den Haag: Gezondheidsraad: publicatienr. 2015/01.
130. Travis J (2015). Making the cut. CRISPR genome-editing shows its power. Science 350: 1456-1457
131. COGEM (2014). CRISPR-Cas; revolutie uit het lab. Signalering en advies CGM/141030-01
132. COGEM (2006). Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie. signalering CGM/061024-02
133. Boch J (2011). TALEs of genome targeting. Nat. Biotechnol. 29: 135-136
134. COGEM (2009). Zinkvinger aan de pols; ontwikkelingen en implicaties van de zinkvingertechnologie. Signalering CGM/090616-02
135. Hsu PD *et al*. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. Cell 157: 1262-1278
136. Ledford H (2016). Gene-editing hack yields pinpoint precision. Nature doi:10.1038/nature.2016.19773
137. Xie F *et al*. (2014). Seamless gene correction of -thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyback. Genome Res. doi: 10.1101/gr.173427.114
138. Ali Z *et al*. (2015). CRISPR/Cas9-mediated viral interference in plants. Genome Biology 16: 238-249
139. Nihongaki Y *et al*. (2015). Photoactivatable CRISPR-Cas9 for optogenetic genome editing, Nat. Biotechnol. doi: 10.1038/nbt.3245, 2015
140. Editorial Nature Biotechnology (2016). Xenotransplantation 2.0. Nat. Biotechnol. 34: 1
141. Perkel JM (2016). Xenotransplantation makes a comeback. Nat. Biotechnol. 34: 3-4
142. Reardon S (2015). Gene-editing record smashed in pigs. Nature doi: 10.1038/nature.2015.18525
143. Marx V (2014). Gene editing: how to stay on-target with CRISPR. Nat. Method. 11: 1021-1025
144. Eisenstein M (2014). Hitting the mark. Nat. Methods 11: 894

145. Smith C *et al*. (2014). Whole-genome sequencing analysis reveals high specificity of CRISPR/Cas9 and TALEN-based genome editing in human iPSCs. Cell Stem Cell 15: 12–13
146. Suzuki K *et al*. (2014). Targeted gene correction minimally impacts whole-genome mutational load in human-disease-specific induced pluripotent stem cell clones. Cell Stem Cell 15: 31–36
147. Veres A *et al*. (2014). Low incidence of off-target mutations in individual CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by whole-genome sequencing. Cell Stem Cell 15: 27–30
148. Liang P *et al*. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein & Cell. doi 10.1007/s13238-015-0153-5
149. Zetsche B *et al*. (2015). Cpf1 Is a single RNA-guided endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas system. Cell 163: 1–13
150. Slaymaker IM *et al*. (2016). Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. Science 351: 84-88
151. Kleinstiver BP *et al*. (2016). High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detecable genome-wide off-target effects. Nature. doi: 10.1038/nature16526
152. Regulation (EU) no 536/2014 of the European parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
153. Niu Y *et al*. (2014). Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. Cell 156: 836-834
154. Kang X *et al*. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. J. Assist. Reprod. Genet. doi 10.1007/s10815-016-0710-8
155. Callaway E (2016). Second Chinese team reports gene editing in human embryos. Nature doi:10.1038/nature.2016.19718
156. Independent, 18 september 2015. IVF embryos to be genetically manipulated as scientists investigate repeated miscarriages. http://www.independent.co.uk/news/science/ivf-embryos-to-be-genetically-manipulated-as-scientists-investigate-repeated-miscarriages-10506064.html (bezocht 26 april 2016)
157. Callaway E (2016). UK scientists gain licence to edit genes in human embryos. Nature 530: 18 doi: 10.1038/nature.2016.19270
158. Callaway E, 16 april 2016. Gene-editing research in human embryos gains momentum. Sci. Am
159. The Hinxton Group (2015). Statement on genome editing technologies and human germline genetic modification. http://www.hinxtongroup.org/Hinxton2015_Statement.pdf
160. International summit on Human Genome Editing, December 1-3, Washington, US. National Academy of Sciences and the National Academy of Medicine's Human Gene-Editing Initiative. http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm (bezocht 26 april 2016)
161. Embryowet van 11 mei 2003: Wet betreffende het onderzoek op embryo's in vitro. België
162. Human Fertilisation and Embryology Act 1990. Verenigd Koninkrijk
163. Isasi R *et al*. (2016). Editing policy to fit the genome. Science 351: 337-339
164. Baltimore D *et al*. (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. Science 348: 36-38
165. Sheridan C (2015). CRISPR germline editing reverberates through biotech industry. Nat. Biotechnol. 33: 431-432
166. Bosley KS *et al*. (2015). CRISPR germline engineering-the community speaks. Nat. Biotechnol. 33: 478-486
167. ISSCR (2015). The ISSCR statement on human germline genome modification http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-statement-on-human-germline-genome-modification.pdf?sfvrsn=2 (bezocht 26 april 2016)
168. UNESCO International Bioethics Council (2015). Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights. http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf
169. Genome on demand? Exploring the implications of human genome editing, Symposium georganiseerd door COGEM en Gezondheidsraad, 5 & 6 november, Amsterdam.
170. Travis J (2015). Inside the summit on human gene editing: A reporter's notebook. Science. doi: 10.1126/science.aad7532
171. Cussins J (2015). Should we genetically modify our children? Kennedy School Review. http://harvardkennedyschoolreview.com/should-we-genetically-modify-our-children/ (bezocht 26 april 2016)
172. Shanks P (2015). Extreme genetic engineering and the human future. Friends of the Earth-US, Center for Genetics and Society. http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=9000 (bezocht 26 april 2016)
173. De Kennis van nu, 27 april 2016. Uitslag publieksonderzoek: zo denken wij over genmodificatie. http://www.dekennisvannu.nl/site/artikel/Uitslag-publieksonderzoek-zo-denken-wij-over-genmodificatie/8132 (bezocht 30 april 2016)
174. Araki M & Ishii T (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. Reproductive Biology and Endocrinology 12: 108
175. Esvelt KM *et al*. (2014). Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. eLife 10.7554/eLife.03401
176. Champer J *et al*. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. Nat. Genet. 17: 146-158
177. Gantz VM & Bier E (2015). The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. Science 348: 442-444
178. Gantz VM *et al*. (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi. Proc. Natl. Acad. Sci USA doi: 10.1073/pnas.1521077112
179. Oye KA *et al*. (2014). Regulating gene drives. Regulatory gaps must be filled before gene drives could be used in the wild. Science 345: 626-628
180. Webber BL *et al*. (2015). Opinion: Is CRISPR-based gene drive a biocontrol silver bullet or global conservation threat? Proc. Natl. Acad. Sci USA 112: 10565-10567
181. Ledford H (2015). Caution urged over editing DNA in wildlife (intentionally or not). Nature 524: 16
182. Akbari OS *et al*. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. Science 349: 927-929
183. Saey TH (2015). Gene drives spread their wings. ScienceNews 188: 16
184. DeFrancesco L (2015). Gene drive overdrive. Nat. Biotechnol. 33: 1019-1021
185. Deredec A *et al*. (2008). The population genetics of using homing endonuclease genes in vector and pest management. Genetics 179: 2013–2026
186. Basu S *et al*. (2015). Silencing of end-joining repair for efficient site-specific gene insertion after TALEN/CRISPR mutagenesis in Aedes aegypti. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 112: 4038-4043
187. Cermak T *et al*. (2015). High-frequency, precise modification of the tomato genome. Genome Biol. doi 10.1186/s13059-015-0796-9
188. Hammond A *et al*. (2015). A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae. Nat. Biotechnol. http://dx.doi.org/10.1038/nbt.3439

189. The National Academies of Sciences. Gene Drive Research in Non-Human Organisms: Recommendations for Responsible Conduct. http://www8.nationalacademies.org/cp/projectview.aspx?key=49717 (bezocht 26 april 2016)
190. COGEM (2009). EU-regelgeving updaten? Wetenschappelijke ontwikkelingen werpen nieuw licht op de proces- en productbenadering. Signalering CGM/090626-03
191. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad
192. Schenkelaars Biotechnology Consultancy (2008). Dossierkosten markttoelating genetisch gemodificeerde gewassen in de Verenigde Staten en de Europese Unie. COGEM onderzoeksrapport CGM/2008-05
193. McDougall P (2011). The cost and time involved in the discovery, development and authorisation of a new plant biotechnology derived trait. Crop Life International, Brussels
194. COGEM (2010). De status van oligonucleotiden in de context van gerichte mutagenese. Signalering CGM/100701-03
195. Woo JW *et al*. (2015). DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. Nat. Biotechnol. doi: 10.1038/nbt.3389
196. Swedish Board of Agriculture, Plant and Environment Department (2015). http://www.upsc.se/documents/Information_on_interpretation_on_CRISPR_Cas9_mutated_plants_Final.pdf (bezocht 26 april 2016)
197. Granahan P & Loughran CA (2014). CRISPR/Cas-9: An exciting addition to genomic editing. Life Sciences Law & Industry Report, March 2014. www.wolfgreenfield.com/files/granahan_and_loughran__crispr_cas9_.pdf
198. Fong T (2014). As CRISPR-Cas9 technology sets to take off, uncertainty swirls around IP landscape. Genome Web Daily News. http://www.genomeweb.com/rnai/crispr-cas9-technology-sets-take-uncertainty-swirls-around-ip-landscape (bezocht 26 april 2016)
199. Sheridan C (2014). First CRISPR-Cas patent opens race to stake out intellectual property. Nat. Biotechnol. 32: 599-601
200. Rood J (2015). Who Owns CRISPR? The Scientist Magazine. http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42595/title/Who-Owns-CRISPR-/ (bezocht 26 april 2016)
201. Caribou Biosciences, 8 oktober 2015. Caribou Biosciences and DuPont announce strategic alliance. http://cariboubio.com/in-the-news/press-releases/caribou-biosciences-and-dupont-announce-strategic-alliance (bezocht 26 april 2016)
202. COGEM (2013). Synthetische Biologie - update 2013. Signalering CGM/130117-01
203. Rusk N (2014). CRISPR circuits. Nat. Methods 11: 710–711
204. Kiani *et al*. (2014). CRISPR transcriptional repression devices and layered circuits in mammalian cells. Nat. Methods 11: 723–726
205. New York Times, 1 januari 2015. By 'editing' plant genes, companies avoid regulation
206. Waltz E (2016). Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. Nature 532: 293
207. Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad (2010). Trendanalyse Biotechnologie 2009, Mondiaal momentum. COGEM, Bilthoven
208. National Institutes of Health. Precision medicine initiative. http://www.nih.gov/precisionmedicine/ (bezocht 26 april 2016)
209. Topol EJ (2014). Individualized medicine from prewomb to tomb. Cell 157: 241-253
210. Rasool M *et al*. (2015). The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. BMC Med. Genomics 8 (suppl. 1): S5-13
211. NWO. NWO-groot. Toekenningen 2016. http://www.nwo.nl/onderzoek-en-resultaten/programmas/investeringen+nwo-groot/toekenningen/2016 (bezocht 26 april 2016)
212. Sharma R *et al*. (2016). Theranostic nanomedicine; a next generation platform for cancer diagnosis and therapy. Mini Rev. Med. Chem. Feb 19 [Epub ahead of print] PMID:26891932
213. U-PGx | Ubiquitous pharmacogenomics. http://upgx.eu/ (bezocht 26 april 2016)
214. American Cancer Society. Targeted cancer therapy. http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/targetedtherapy/targeted-therapy-types (bezocht 26 april 2016)
215. KWF Kankerbestrijding. Wetenschappelijke mijlpaal Personalized Medicine. https://www.kwf.nl/over-kwf/geschiedenis/Pages/Wetenschappelijke-mijlpaal-Personalised-Medicine.aspx (bezocht 26 april 2016)
216. Nederlandse Zorgautoriteit (2015). Onderzoeksrapport - Toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg
217. NRC, 4 juli 2015. Troetelkinderen van big pharma
218. Tax SEM *et al*. (2015) Effectieve nieuwe middelen tegen kanker, maar het financieringssysteem kraakt. Belemmeringen en oplossingen bij de inzet van dure geneesmiddelen tegen kanker. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding
219. Zorginstituut Nederland. Aparte financieringsvorm voor middelen bij Pompe en Fabry https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2012/aparte-financieringsvorm-voor-middelen-bij-pompe–fabry.html (bezocht 26 april 2016)
220. Zorginstituut Nederland (2015). Pakketbeheer weesgeneesmiddelen
221. Hollands GJ *et al*.(2016). The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing behavior: systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 352: i1102
222. Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=NL(bezocht 26 april 2016)
223. European networks of reference for rare diseases. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm#fragment5 (bezocht 26 april 2016)
224. European networks of reference. http://ec.europa.eu/health/ern/implementation/call/index_en.htm (bezocht 26 april 2016)
225. Innovative Medicines Initiative. http://www.imi.europa.eu/ (bezocht 26 april 2016)
226. European Commission. Commission expert group on safe and timely access to medicines for patients (STAMP). http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index_en.htm (bezocht 26 april 2016)
227. Accelerated development of appropriate patient therapies. ADAPT-SMART. http://adaptsmart.eu/ (bezocht 26 april 2016)
228. Lygature. Pioneering medicine together. http://www.lygature.org/ (bezocht 26 april 2016)
229. Weda M *et al*. (2014). Personalised medicine products: evaluation of the regulatory framework. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM); RIVM Report 360211001/2014
230. Houwink EJF *et al*. (2015). Farmacogenetica in de eerstelijnszorg. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 159: A9204
231. ZonMw. Programma Personalised Medicine. http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/personalised-medicine/algemeen/ (bezocht 26 april 2016)
232. Pearson S *et al*. (2004). China approves first gene therapy. Nat. Biotechnol. 22: 3 - 4
233. Reuters, 26 november 2014. Exclusive: First gene therapy drug sets million-euro price record. http://www.reuters.com/article/us-health-genetherapy-price-idUSKCN0JA1TP20141126 (bezocht 26 april 2016)

234. Andtbacka RH *et al*. (2015).Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J. Clin. Oncol. 33: 2780-2788
235. Reuters, 27 oktober 2015. FDA approves Amgen's injected immunotherapy for melanoma. http://www.reuters.com/article/amgen-fda-idUSL3N12R5SA20151027 (bezocht 26 april 2016)
236. Celladon, 10 april 2014. Press release: Celladon receives breakthrough therapy designation from FDA for MYDICAR®, Novel, first-in-class therapy in development to treat heart failure. http://ir.celladon.com/releasedetail.cfm?releaseid=839474 (bezocht 26 april 2016)
237. Gezondheidsraad (2015). Hemofilie, HIV en de Wbmv. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr. 2015/10
238. Hacein-Bey-Abina S *et al*. (2014). A modified-Retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N. Engl. J. Med.: 371: 1407-1417
239. Nathwani AC *et al*. (2014). Long-term safety and efficacy of Factor IX gene therapy in Hemophilia B. N. Engl. J. Med. 371: 1994-2004
240. Barrett J *et al*. (2015). Chimeric antigen receptor- and TCR-modified T cells enter Main Street and Wall Street. Immunol. 195: 755-661
241. Maude SL *et al*. (2014). Chimeric antigen receptor t cells for sustained remissions in leukemia. N. Engl. J. Med. 371: 1507-1517
242. NIH National Cancer Institute. CAR T-Cell Therapy: engineering patients' immune cells to treat their cancers. http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells (bezocht 26 april 2016)
243. Ridell S *et al*. (2016). Fighting cancer and chronic Infections with T cell therapy: Promise and Progress. AAAS 2016 Annual Meeting. Washington. https://aaas.confex.com/aaas/2016/webprogram/Session12231.html (bezocht 26 april 2016)
244. Chustecka Z, 16 februari 2016. 'Extraordinary Results' With CAR-T Making Headlines Again. Medscape http://www.medscape.com/viewarticle/858941 (bezocht 26 april 2016)
245. Wright AF (2015). Long-term effects of retinal gene therapy in childhood blindness. N. Engl. J. Med. 372: 1954-1955
246. Edwards TL *et al*. (2016). Visual acuity after retinal gene therapy for choroideremia. N. Engl. J. Med. doi: 10.1056/NEJMc1509501
247. Verhagen J *et al*. (2014). Assessment of preclinical gene therapy studies worldwide. COGEM onderzoeksrapport CGM 2015-03
248. Bystrykh LV *et al*. (2014). Barcoded vector libraries and retroviral or lentiviral barcoding of hematopoietic stem cells. Methods Mol. Biol. 1185: 345-360
249. COGEM (2015). Signalering bij onderzoeksrapport: "Assessment of preclinical gene therapy studies worldwide. Signalerende brief CGM/150904-02
250. Rudin CM *et al*. (2011). Phase I clinical study of Seneca Valley Virus (SVV-001), a replicationcompetent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features. Clin. Cancer Res. 17: 888-895
251. COGEM (2015). Mogelijke economische impact van gebruik van diervirussen tegen kanker. Signalerende brief CGM/150929-01
252. Editorial Nature Biotechnology (2013). What price affordable access? Nat. Biotechnol. 31: 467
253. KWF Kanker bestrijding (2014). Toegankelijkheid van dure kankergeneesmiddelen - nu en in de toekomst
254. COGEM (2010). International medical tourism from the Netherlands for gene therapy. Signalerende brief CGM/101129-01
255. COGEM (2009). Off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen: zegen of zorg? Signalering CGM/091214-01
256. Schagen FH *et al*. (2014). Off label prescription of genetically modified organism medicines in Europe: emerging conflicts of interest? Hum. Gene Ther. 25: 893 896
257. Lusser M *et al*. (2011). New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development. European Commission, Joint Research Centre (JRC)
258. Haut Conseil des Biotechnologies. (2016). Nouvelle techniques. http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cs_1.pdf & http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cees_1.pdf
259. BIotechnology and Biological Sciences Research Council (2015). New techniques for genetic crop improvement – Position Statement
260. European Commission. New plant breeding techniques. http://ec.europa.eu/food/plant/gmo/legislation/plant_breeding/index_en.htm (bezocht 27 januari 2016)
261. Fire A *et al*. (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature 391: 806-811
262. Bender E, 1 september 2014. The Second Coming of RNAi. The Scientist
263. DeVincenzo J *et al*. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 8800–8805
264. Wesley VS *et al*. (2001). Construct design for efficient, effective and high-throughput gene silencing in plants. Plant J. 27: 581-590
265. Baum JA *et al*. (2007). Control of coleopteran insect pests through RNA interference. Nat. Biotechnol. 25: 1322-1326
266. Mao YB *et al*. (2007). Silencing a cotton bollworm P450 monooxygenase gene by plant-mediated RNAi impairs larval tolerance of gossypol. Nat. Biotechnol. 25: 1307-1313
267. Zhang J *et al*. (2015). Full crop protection from an insect pest by expression of long double-stranded RNAs in plastids. Science 347: 991-994
268. Pollack A (2015). Gene-altered apples get U.S. approval.
269. United States Food and Drug Administration (2015). Apples and innate potatoes are safe for consumption
270. CBC News (2015). Arctic apple developed in B.C. approved for sale in Canada
271. Gilbert N (2013). A hard look at GM crops. Nature 497: 24-26
272. Green JM (2014). Current state of herbicides in herbicide-resistant crops. Pest Manag. Sci. 70: 1351–1357
273. Pollack A (2014). Genetic weapon against insects raises hope and fear in farming. New York Times
274. Macron D (2013). Monsanto moves four RNAi products through pipeline, posts improved fiscal first quarter financials. GenomeWeb
275. Regalado A (2015). The next great GMO debate. MIT Technology Review
276. Heap I (2014). Global perspective of herbicide-resistant weeds. Pest Manag. Sci. 70: 1306-1315
277. EFSA (2014). Event report International scientific workshop 'Risk assessment considerations for RNAi-based GM plants' (4-5 June 2014, Brussels, Belgium). EFSA supporting publication 2014:EN-705
278. US Environmental Protection Agency (2013). White paper on RNAi technology as a pesticide: problem formulation for human health and ecological risk assessment
279. Lundgren JG & Duan JJ (2013). RNAi-based insecticidal crops: potential effects on nontarget species. BioScience 63: 657-665
280. Koens L *et al*. (2016) De publieke kennisorganisaties, Feiten en Cijfers 17. Den Haag: Rathenau Instituut
281. Sanofi Pasteur, persbericht 9 december 2015. Dengvaxia®, world's first dengue vaccine, approved in Mexico. http://sanofipasteur.com/en/articles/dengvaxia-world-s-first-dengue-vaccine-approved-in-mexico.aspx (bezocht 20 januari 2016)
282. Mula MS *et al*. (2001). Mosquito burden and the impact on the poor: measures and costs for personal protection in some communities. J. Am. Mosq. Control Assoc. 17: 153-159
283. De Groene Vlieg. Biologische bestrijding bedrijf Nederland. http://www.degroenevlieg.nl/bestrijding-uienvliegen/ (bezocht 20 januari 2016)

284. FAO (2006). FAO/IAEA Standard operating procedure for mass rearing TseTse flies. Versie 31 oktober 2006
285. Oxitec. http://www.oxitec.com/ (bezocht 20 januari 2016)
286. Harris AF *et al*. (2012). Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. Nat. Biotechnol. 30: 828–30
287. Lacroix R *et al*. (2012). Open field release of genetically engineered sterile male Aedes aegypti in Malaysia. PLoS ONE 7: e42771
288. Carvalho DO *et al*. (2015). Suppression of a field population of Aedes aegypti in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. PLoS Negl. Trop. Dis. 9(7): e0003864
289. Ernst KC *et al*. (2015). Awareness and support of release of genetically modified "sterile" mosquitoes, Key West, Florida, USA. Emerg. Infect. Dis. 21. http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141035
290. Oxitec: Florida Keys project. http://www.oxitec.com/health/florida-keys-project/ (bezocht 20 januari 2016)
291. Isaacs AT *et al*. (2011).Engineered resistance to Plasmodium falciparum development in transgenic Anopheles stephensi. PLoS Pathog. doi: 10.1371/journal.ppat.1002017
292. Ledford H & Callaway E (2015).'Gene drive' mosquitoes engineered to fight malaria. Nature doi:10.1038/nature.2015.18858
293. Xi Z *et al*. (2005). Wolbachia establishment and invasion in an Aedes aegypti laboratory population. Science 310: 326-328
294. Walker T *et al*. (2011). The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged Aedes aegypti populations. Nature 476: 450-453
295. Hoffmann AA *et al*. (2011). Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission. Nature 476: 454-457
296. Frentiu FD *et al*. (2014). Limited dengue virus replication in field-collected Aedes aegypti mosquitoes infected with Wolbachia. PLoS Negl. Trop. Dis. 8: e2688 http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002688
297. O'Neill S (2015). How a tiny bacterium called Wolbachia could defeat dengue. Scientific American. http://www.scientificamerican.com/article/how-a-tiny-bacterium-called-wolbachia-could-defeat-dengue/
298. Joubert DA *et al*. (2016). Establishment of a wolbachia superinfection in Aedes aegypti mosquitoes as a potential approach for future resistance management. PLoS Pathogens 12 (2): e1005434. doi: 10.1371/journal.ppat.1005434
299. Oxitec: Agriculture. http://www.oxitec.com/agriculture/our-products/ (bezocht 26 april 2016)
300. Simmons GS *et al*. (2011). Field performance of a genetically engineered etrain of Pink Bollworm. PLoS ONE 6(9): e24110. doi: 10.1371/journal.pone.0024110
301. Cornell University, The Shelton Lab. Diamondback Moth project at Cornell University in 2015 http://shelton.entomology.cornell.edu/2015/06/17/cornell-dbm-project-2015/ (bezocht 18 februari 2016)
302. House of Lords, Science and Technology Select Committee; 1st Report of Session 2015–16.Genetically modified insects. HL Paper 68
303. GeneWatch: GM insects. http://www.genewatch.org/sub-566989 (bezocht 20 januari 2016)
304. Washington Post, 20 november 2015. This tiny moth is stirring up the GMO debate in New York
305. Becker O (2014). https://news.vice.com/article/genetically-modified-mosquitoes-will-guard-the-world-cup-against-dengue (bezocht 26 april 2016)
306. International Atomic Energy Agency, 23 februari 2016. IAEA helps Brazil step up the fight against 'Zika' mosquitoes. https://www.iaea.org/newscenter/news/iaea-helps-brazil-step-up-the-fight-against-zika-mosquitoes (bezocht 26 april 2016)
307. Eliminate Dengue Program, 30 januari 2016. Research expands in Rio de Janeiro. http://www.eliminatedengue.com/progress/index/article/584 (bezocht 26 april 2016)
308. BBC, 16 februari 2016. Zika virus: WHO backs GM mosquito trials
309. Maurice J (2016).WHO reveals its shopping list for weapons against Zika. Lancet 387: 733
310. Chia HN & Wu BM (2015). Recent advances in 3D printing of biomaterials. J. Biol. Eng. doi: 10.1186/s13036-015-0001-4
311. Murphy SV & Atala A (2014). 3D printing of tissues and organs. Nat. Biotechnol. 32: 773-785
312. Ozbolat IT (2015). Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. Trends Biotechnol. 33: 395-400
313. US patent 7051654, Boland T *et al*. "Ink-jet printing of viable cells", issued 2006-05-30
314. Ultimaker, 25 november 2015. 3D printers help create 3D models of brain tumors. https://ultimaker.com/en/blog/18203-3d-printers-help-create-3d-models-of-brain-tumors (bezocht 26 april 2016)
315. Ultimaker, 12 augustus 2015. Meet Luke and his 3D printed hand. https://ultimaker.com/en/blog/17028-meet-luke-and-his-3d-printed-e-nable-hand (bezocht 26 april 2016)
316. EOS Wetenschap, 1 februari 2012. Eerste 3D-geprinte onderkaak geplaatst. http://eoswetenschap.eu/artikel/eerste-3d-geprinte-onderkaak-geplaatst (bezocht 26 april 2016)
317. Df3d, 16 oktober 2014. Osteo3d does a live medical case in Bangalore, India using 3dprinting. http://blog.df3d.com/osteo3d-does-a-live-medical-case-in-bangalore-india-using-3dprinting/ (bezocht 26 april 2016)
318. Business Wire, 9 juni 2014. Medicrea: French surgeon performs world's first fusion surgery using customized 3-D printed spine cages. http://www.businesswire.com/news/home/20140609005631/en/MEDICREA-French-Surgeon-Performs-World%E2%80%99s-Spinal-Fusion (bezocht 26 april 2016)
319. CNTV, 18 augustus. Bejijng hospital performs world's 1st 3D printed vertebra surgery. http://english.cntv.cn/2014/08/18/VIDE1408306798015287.shtml (bezocht 26 april 2016)
320. CSIRO, 22 oktober 2014. CSIRO produces 3D heel in world first surgery http://www.csiro.au/en/News/News-releases/2014/3D-Heel-In-World-First-Surgery (bezocht 26 april 2016)
321. Materialise, 3 februari 2014. 3D printed hip by mobelife puts teenager back on her feet. http://www.materialise.com/cases/3d-printed-hip-by-mobelife-puts-teenager-back-on-her-feet (bezocht 26 april 2016)
322. CSIRO Blog, Knight A, 11 september 2015. http://blog.csiro.au/cancer-patient-receives-3d-printed-ribs-in-world-first-surgery/ (bezocht 26 april 2016)
323. 3D Printing.com, 25 juli 2015. Korean Doctors Successfully Implant 3D Printed Pelvis. http://3dprinting.com/news/korean-doctors-successfully-implant-3d-printed-pelvis/ (bezocht 26 april 2016)
324. New York Daily News, 9 maart 2013. Doctors replace 75 percent of patient's skull with 3-D-printed polymer implant. http://www.nydailynews.com/news/national/doctors-replace-75-percent-patient-skull-3-d-printed-implant-article-1.1284049 (bezocht 26 april 2016)
325. UMC Utrecht, 25 maart 2014. Volledige kunststof 3D-geprinte schedel geïmplanteerd. http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Hersencentrum/Actueel/Nieuws-2014/Volledige-kunststof-3D-geprinte-schedel-geimplante (bezocht 26 april 2016)
326. Visscher DO *et al*. (2016). 3D-bioprinten van kraakbeen. NTVG, 15 maart 2016
327. Duan B *et al*. (2013). 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. J. Biomed. Mater. Res. A. 101: 1255-1264

328. Murphy SV *et al*. (2012). Evaluation of hydrogels for bio-printing applications. J. Biomed. Mater. Res. Part A. 101A: 272−284 (bezocht 26 april 2016)
329. 3D Printing.com, 24 juli 2015. 3D Printed Dura Mater is Used in Brain Surgery. http://3dprinting.com/bio-printing/3d-printed-dura-mater-is-used-in-brain-surgery/ (bezocht 26 april 2016)
330. Medprin. http://www.medprin.com/en/product/show.aspx?m=123007001&i=100000011354572 (bezocht 26 april 2016)
331. Hong S *et al*. (2015). 3D Printing: 3D Printing of Highly Stretchable and Tough Hydrogels into Complex, Cellularized Structures. Adv. Mater. 27: 4034-4040
332. Computerworld, 21 mei 2015. Organs may someday be printed inside people. http://www.computerworld.com/article/2925123/3d-printing/organs-may-someday-be-printed-inside-people.html (bezocht 26 april 2016)
333. 3D Print magazine, 17 augustus 2015. 3D bioprinten van kraakbeen binnen vijf jaar haalbaar. http://3dprintmagazine.eu/3d-bioprinten-kraakbeen-binnen-vijf-jaar-haalbaar/ (bezocht 26 april 2016)
334. Zopf DA *et al*. (2013). Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer. N. Engl. J. Med. 368: 2043-2045
335. Kang HW *et al*. (2016). A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. Nat. Biotechnol. Epub ahead of print (15 februari). doi: 10.1038/nbt.3413
336. The Endocrine Society (2016). Engineered ovary implant restores fertility in mice. ScienceDaily. ScienceDaily, 1 April 2016. www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160401101702.htm (bezocht 26 april 2016)
337. Organovo. About Organovo. http://www.organovo.com/company/about-organovo (bezocht 24 februari 2016)
338. Akhtar A (2015). The flaws and human harms of animal experimentation. Camb. Q Healthc. Ethics. 24: 407−419
339. Mak IWY *et al*. (2014). Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. Am. J. Transl. Res. 6: 114−118
340. Organovo. 3D Human Liver Tissue Testing Services http://www.organovo.com/tissues-services/exvive3d-human-tissue-models-services-research/3d-human-liver-tissue-testing-services/ (bezocht 24 februari 2016)
341. 3D print.com, 2 september 2015. Organovo's bioprinting future certainly looks bright — CEO Keith Murphy provides interesting insight. http://3dprint.com/93493/organovos-bioprinting-future (bezocht 26 april 2016)
342. Organovo, 5 mei 2015. L'Oreal USA Announces Research Partnership with Organovo to Develop 3-D Bioprinted Skin Tissue. http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=254194&p=irol-newsArticle&ID=2129344 (bezocht 26 april 2016)
343. Stichting Informatie Dierproeven, 26 november 2015. Cosmetica en dierproeven: steeds minder met elkaar te maken. http://www.informatiedierproeven.nl/dierproeven-en-cosmetica (bezocht 26 april 2016)
344. Computerworld, 29 september 2014. 3D printed skin holds promise for burn victims and others. http://www.computerworld.com/article/2688824/3d-printed-skin-holds-promise-for-burn-victims-and-others.html (bezocht 26 april 2016)
345. University of Toronto, 22 september 2014. Dyson Award for engineering students who developed way to print skin. http://news.utoronto.ca/dyson-award-engineering-students-who-developed-way-print-skin (bezocht 26 april 2016)
346. Engineering.com, 25 maart 2014. Engineering Ourselves – The Future Potential Power of 3D-Bioprinting? http://www.engineering.com/3DPrinting/3DPrintingArticles/ArticleID/7379/Engineering-Ourselves-The-Future-Potential-Power-of-3D-Bioprinting.aspx (bezocht 26 april 2016)
347. 3D print.com, 4 december 2015. Bacterin and Montana State University Announce the Development of a 3D Bone Printer. http://3dprint.com/109167/bacterin-montana-state/ (bezocht 26 april 2016)
348. Michigan Tech, 11 mei 2015. Bioprinting in 3D: Looks Like Candy, Could Regenerate Nerve Cells. http://www.mtu.edu/news/stories/2015/may/bioprinting-3d-looks-like-candy-could-regenerate-nerve-cells.html (bezocht 26 april 2016)
349. Johnson BN *et al*. (2015). 3D Printed Anatomical Nerve Regeneration Pathways. Adv. Funct. Mater. 25: 6205-6217
350. Faulkner-Jones A *et al*. (2013). Development of a valve-based cell printer for the formation of human embryonic stem cell spheroid aggregates. Biofabrication 5: 015013
351. Fraunhofer Institute for Laser Technology ILT. Welcome to ArtiVasc 3D. http://www.artivasc.eu/ (bezocht 24 februari 2016)
352. 3D Print magazine, 8 september 2015. Bloedvaten maken met hybride inkjet & laser 3D-printing. http://www.3d-printmagazine.com/bloedvaten-maken-met-hybride-inkjet-laser-3d-printing/ (bezocht 26 april 2016)
353. Lawrence Livermore National Laboratory, 3 december 2015. Researchers 3D print 'living' blood vessels. https://www.llnl.gov/news/researchers-3d-print-living-blood-vessels (bezocht 26 april 2016)
354. Kolesky DB *et al*. (2016). Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. PNAS 113; 3179-3184
355. Digitaltrends.com, 16 november 2015. Russian scientists have figured out how to 3D print working thyroid glands for mice. http://www.digitaltrends.com/cool-tech/3d-printed-thyroid-presented-at-biofabrication-2015/ (bezocht 26 april 2016)
356. New York Post, 11 februari 2016. Scientists claim they've 3D printed a mouse thyroid. http://nypost.com/2016/02/11/scientists-claim-theyve-3d-printed-a-mouse-thyroid/ (bezocht 26 april 2016)
357. Sk.ru, 10 februari 2016. Russia's Skolkovo Center Prints Organ, Transplants Into Mouse. http://sk.ru/news/b/press/archive/2016/02/10/russia_2700_s-skolkovo-center-prints-organ-transplants-into-mouse.aspx (bezocht 26 april 2016)
358. Wake Forest Baptist Medical Center, 10 september 2013. Wake Forest baptist leads $24 million project to develop "Body on a Chip." http://www.wakehealth.edu/News-Releases/2013/Wake_Forest_Baptist_Leads_$24_million_Project_to_Develop_%E2%80%9CBody_on_a_Chip%E2%80%9D.htm (bezocht 26 april 2016)
359. Sato T *et al*. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature 14: 262-265
360. Lancaster MA *et al*. (2013). Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature 501: 373-379
361. Wake Forest Baptist Medical Center, 15 april 2015. "Body on a Chip" Project Update: Video of Mini Hearts and Livers. http://www.wakehealth.edu/News-Releases/2015/Body-on-a-Chip-Project-Update.htm (bezocht 26 april 2016)
362. BBC, 21 januari 2013. Modern Meadow aims to print raw meat using bioprinter http://www.bbc.com/news/technology-20972018 (bezocht 26 april 2016)
363. The Economist, 10 augustus 2013. A quarter-million pounder and fries. http://www.economist.com/news/science-and-technology/21583241-worlds-first-hamburger-made-lab-grown-meat-has-just-been-served (bezocht 26 april 2016)
364. NOS, 25 januari 2015. Start-up wil binnen vijf jaar betaalbaar kweekvlees. http://nos.nl/artikel/2082664-start-up-wil-binnen-vijf-jaar-betaalbaar-kweekvlees.html (bezocht 26 april 2016)
365. Universiteit Utrecht. Biofabrication. http://www.uu.nl/masters/en/biofabrication?gclid=CNvXs5H2j8sCFesJwwodM84D1Q (bezocht 24 februari 2016)
366. Universiteit Utrecht. Experimentele 'weefselfabriek' en opleiding bioprinten in Utrecht. http://pers.uu.nl/experimentele-weefselfabriek-en-opleiding-bioprinten-in-utrecht (bezocht 24 februari 2016)
367. Biofab degree. Degree details. http://biofabdegree.net/degree-details/ (bezocht 24 februari 2016)

368. Keriquel V *et al*. (2010). In vivo bioprinting for computer- and robotic-assisted medical intervention: preliminary study in mice. Biofabrication 2: 014101
369. Wang MY *et al*. (2015). The trend towards in vivo bioprinting. Int. J. Bioprinting 1: 15–26
370. Leids Universitair Medisch Centrum, 6 november 2015. Subsidie voor 3D-print afdichting open ruggetje. https://www.lumc.nl/over-het-lumc/nieuws/2015/november/subsidie-oepkes/ (bezocht 26 april 2016)
371. Cellink. http://www.cellink.eu/ (bezocht 24 februari 2016)
372. 3dprintingindustry.com, 26 augustus 2015. The top 10 bioprinters. http://3dprintingindustry.com/2015/08/26/top-10-bioprinters/ (bezocht 26 april 2016)
373. Harvard Journal of Law and Technology, 23 september 2015. Patenting Bioprinting. http://jolt.law.harvard.edu/digest/patent/patenting-bioprinting (bezocht 26 april 2016)
374. Tech Republic, 1 augustus 2015. New 3D bioprinter to reproduce human organs, change the face of healthcare: The inside story. http://www.techrepublic.com/article/new-3d-bioprinter-to-reproduce-human-organs/ (bezocht 26 april 2016)
375. Inline Policy, 19 juni 2014. 3D printing regulation: should governments intervene? http://inlinepolicy.com/2014/3d-printing-regulation-to-intervene-or-not-to-intervene/ (bezocht 26 april 2016)
376. Computerworld, 29 januari 2014. Bio-printing human parts will spark ethical, regulatory debate. http://www.computerworld.com/article/2486998/emerging-technology/bio-printing-human-parts-will-spark-ethical–regulatory-debate.html?page=1 (bezocht 26 april 2016)
377. 3ders.org, 29 januari 2014. 3D printing human organs may be regulated or banned by 2016. http://www.3ders.org/articles/20140129-3d-printing-human-organs-may-be-regulated-or-banned-by-2016.html (bezocht 26 april 2016)
378. ZDNET, 7 oktober 2013. 3D printing: Supply chain gains but IP, bioprinting risks loom http://www.zdnet.com/article/3d-printing-supply-chain-gains-but-ip-bioprinting-risks-loom/ (bezocht 26 april 2016)
379. Satava RM (2002). Moral and ethical challenges from advanced technology and issues for the new generation of surgeons. Surg. Endosc. 16: 1403-1408
380. COGEM (2006). Synthetische biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen. Signalering CGM/060228-03
381. COGEM (2008). Biologische machines? Signalering CGM/080925-01
382. Vriend H *et al*. (2007). Leven maken: Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie. Den Haag, Rathenau Instituut; Werkdocument 98
383. Gezondheidsraad, RGO & KNAW (2008). Synthetische biologie: kansen creëren. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2008/19
384. Ma S *et al*. (2012). DNA synthesis, assembly and applications in synthetic biology. Curr. Opin. Chem. Biol. 16: 260-267
385. Haimovich AD *et al*. (2015). Genomes by design. Nat. Rev. Genet. 16: 501-516
386. Gibson DA *et al*. (2010). Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. Science 329: 52-56
387. Annaluru N *et al*. (2014). Total synthesis of a fundamental designer eukaryotic chromosome. Science 344: 55-58
388. Synthetic Yeast 2.0. www.syntheticyeast.org (bezocht 29 februari 2016)
389. Koonin EV (2000). How many genes can make a cell: the minimal-gene-set concept. Annu. Rev. Genomics Hum. Gene. 1: 99-116
390. Glass JI *et al*. (2006). Essential genes of a minimal bacterium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103: 425-430
391. Suzuki Y *et al*. (2015). Bacterial genome reduction using the progressive clustering of deletions via yeast sexual cycling. Genome Res. 25: 435-444
392. Umenhoffer K *et al*. (2010). Reduced evolvability of Escherichia coli MDS42, an IS-less cellular chassis for molecular and synthetic biology applications. Microb. Cell Fact. 9: 38
393. Csorgo B *et al*. (2012). Low-mutation-rate, reduced-genome Escherichia coli: an improved host for faithful maintenance of engineered genetic constructs. Microb. Cell Fact. 11: 11
394. Park MK *et al*. (2014). Enhancing recombinant protein production with an Escherichia coli host strain lacking insertion sequences. Appl. Microbiol. Biotechnol. 98: 6701-6713
395. Annaluru N *et al*. (2015). Rewriting the blueprint of life by synthetic genomics and genome engineering. Genome Biol. 16: 125
396. Hutchison CA *et al*. (2016). Design and synthesis of a minimal bacterial genome. Science 351: 1414
397. Gibson DG (2014). Programming biological operating systems: genome design, assembly and activation. Nat. Methods 11: 521-526
398. Luisi PL *et al*. (2006). Approaches to semi-synthetic minimal cells. A review. Naturwissenschaften 93: 1-13
399. Mansy SS & Szostak JW (2009). Reconstructing the emergence of cellular life through the synthesis of model protocells. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.74: 47-54
400. Miller DM & Gulbis JM (2015). Engineering Protocells: Prospects for Self-Assembly and Nanoscale Production-Lines. Life (Basel) 5: 1019-1053
401. Kurihara K *et al*. (2015). A recursive vesicle-based model protocell with a primitive model cell cycle. Nat. Commun. 6: 8352
402. Sadownik JW *et al*. (2016). Diversification of self-replicating molecules. Nat. Chem. 8: 264–269
403. Pinheiro, VB & Holliger P (2012). The XNA world: Progress towards replication and evolution of synthetic genetic polymers. Curr.Opin. Chem. Biol.16: 245–252
404. Bain JD *et al*. (1992). Ribosome-mediated incorporation of a non-standard amino acid into a peptide through expansion of the genetic code. Nature 356: 537-539
405. Malyshev DA *et al*. (2014). A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. Nature 509: 385-388
406. Schmidt M (2010). Xenobiology: a new form of life as the ultimate biosafety tool. Bioeesays 32: 322-331
407. Mandell DJ *et al*. (2015). Biocontainment of genetically modified organisms by synthetic protein design. Nature 518: 55-60
408. Rovner AJ *et al*. (2015). Recoded organisms engineered to depend on synthetic amino acids. Nature 518: 89-93
409. Pauwels K *et al*. (2012). Event report: SynBio Workshop (Paris 2012) – Risk assessment challenges of Synthetic Biology. J. Verbr. Lebensm. 8: 215-226
410. König H *et al*. (2013). Synthetic Genomics and Synthetic Biology applications between hopes and concerns. Current Genomics 14: 11-24
411. Nielsen J & Keasling JD (2011). Synergies between synthetic biology and metabolic engineering. Nat. Biotechnol. 5: 693-695
412. Smanski MJ *et al*. (2016). Synthetic biology to access and expand nature's chemical diversity. Nat. Rev. Microbiol. 14: 135–149
413. Schaumberg KA *et al*. (2015). Quantitative characterization of genetic parts and circuits for plant synthetic biology. Nat. Methods. Advance online publication 16 november 2015
414. Wang HH *et al*. (2009). Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. Nature 460: 894–898
415. Ronda C *et al*. (2016). CRMAGE: CRISPR optimized MAGE recombineering. Nature Scientific Reports 6, Article number: 19452
416. Hayden EC (2014). Synthetic-biology firms shift focus. Nature 505: 598
417. Kelley NJ *et al*. (2014). Engineering biology to address global problems: synthetic biology markets, needs and applications. Industrial biotechnology 10: 140-149

418. The Wilson Center (2013). Tracking the Growth of Synthetic Biology: Findings for 2013
419. Jeffrey BU *et al*. (2015). Vaccines 'on demand': science fiction or a future reality. Expert Opin on Drug Discov 10, 101-106
420. Gousseinov E *et al*. (2015). RNA-Based therapeutics and vaccines. Gen. Exclusives, 15 september 2015
421. Jones LH (2015). Recent advances in the molecular design of synthetic vaccines. Nat. Chem. 7: 952–960
422. Genengnews, 7 oktober 2010. Novartis Teams with Synthetic Genomics Vaccines to Develop Flu Seed Virus Banks. http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/novartis-teams-with-synthetic-genomics-vaccines-to-develop-flu-seed-virus-banks/81244037/ (bezocht 29 februari 2016)
423. Perkel JM (2015). Revolutionizing Vaccine Development with Synthetic Biology. http://www.biocompare.com/Editorial-Articles/174945-Revolutionizing-Vaccine-Development-with-Synthetic-Biology/ (bezocht 26 april 2016)
424. Scientific American, 18 april 2016. Synthetic biology bites back at global snake antivenom shortage
425. Nature, 16 september 2015. Africa braced for snakebite crisis
426. Dupont. Sorona: http://www.dupont.com/products-and-services/fabrics-fibers-nonwovens/fibers/brands/dupont-sorona.html (bezocht 29 februari 2016)
427. FiercePharmaManufacturing, 19 augustus 2014. Sanofi shipping new malaria treatment manufactured from 'semisynthetic artemisinin'. http://www.fiercepharmamanufacturing.com/story/sanofi-shipping-new-malaria-treatment-manufactured-semisynthetic-artemisini/2014-08-19 (bezocht 29 februari 2016)
428. Sanofi, 15 april 2015. U.S. Patent and Trademark Office Honors Sanofi for its Anti-Malarial Treatment. http://www.news.sanofi.us/Sanofi-to-Receive-Patent-for-Humanity-Award-at-White-House (bezocht 29 februari 2016)
429. Nature, 23 februari 2016. Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance
430. Evolva. Flavours & Fragrances. http://www.evolva.com/flavours-fragrances (bezocht 29 februari 2016)
431. Evolva. Nutrition. http://www.evolva.com/nutrition (bezocht 29 februari 2016)
432. Isobionics. Valencene. http://www.isobionics.com/index-Valencene.html (bezocht 29 februari 2016)
433. Fastcoexist, 8 februari 2016. When Will Our Meat-Filled Diets Go Post-Animal? http://www.fastcoexist.com/3055504/when-will-our-meat-filled-diets-go-post-animal (bezocht 29 februari 2016)
434. Gizmodo, 9 februari 2016. Meet the Radical Scientists Who Want to Grow Our Seafood In a Lab. http://gizmodo.com/meet-the-radical-scientists-who-want-to-grow-our-seafoo-1752950596 (bezocht 29 februari 2016)
435. Businessinsider UK, 31 oktober 2014. A San Francisco Duo Is Making Test-Tube Milk That 'Tastes Like The Real Thing'. http://uk.businessinsider.com/muufri-test-tube-milk-2014-10?r=US&IR=T (bezocht 29 februari 2016)
436. Amyris. Biofene. https://amyris.com/innovation/biofene/ (bezocht 29 februari 2016)
437. Neossance. Squalene. http://neossance.com/squalane/ (bezocht 29 februari 2016)
438. ETC group (2014). Squalene & Synthetic Biology, a case study
439. Nature, 29 januari 2014. Synthetic-biology firms shift focus
440. Genomecompiler, 7 januari 2014. Hair and beauty with synthetic biology. http://www.genomecompiler.com/hair-and-beauty-with-synthetic-biology (bezocht 29 februari 2016)
441. Unilever, 30 april 2014. Unilever formulates first soap bar using sustainable algal oils
442. Dupont. Collaborations. The goodyear Tire & Rubber Company. http://biosciences.dupont.com/about-us/collaborations/goodyear/ (bezocht 29 februari 2016)
443. Biotechnology Industry Organisation (2013). Current uses of synthetic biology for renewable chemicals, pharmaceuticals and biofuels. http://www.bio.org/sites/default/files/Synthetic-Biology-and-Everyday-Products-2012.pdf
444. Solazyme. Fuels. http://solazyme.com/solutions/fuel (bezocht 29 februari 2016)
445. Delta, 27 mei 2015. 'Artificial cell division in five years'. http://delta.tudelft.nl/article/artificial-cell-division-in-five-years/29967%20http://www.scienceguide.nl/201505/tweede-eu-investering-in-nanocellen.aspx (bezocht 29 februari 2016)
446. Rijksuniversiteit Groningen. Centre for Synthetic Biology. http://www.rug.nl/research/centre-for-synthetic-biology (bezocht 29 februari 2016)
447. Rijksuniversiteit Groningen, 22 april 2015. Two European Advanced grants for biochemical research. http://www.rug.nl/news/2015/04/twee-europese-subsidies-voor-fundamenteel-biochemisch-onderzoek?lang=en (bezocht 29 februari 2016)
448. Rijksuniversiteit Groningen, 6 november 2012. Groningen iGEM team is world champion. http://www.rug.nl/news/2012/11/155-igem?lang=en(bezocht 29 februari 2016)
449. Technische Universiteit Delft, 28 september 2015. Studenten TU Delft winnen iGEM competitie met bacterieprinter. http://www.tudelft.nl/nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/detail/studenten-tu-delft-winnen-igem-competitie-met-bacterieprinter/ (bezocht 29 februari 2016)
450. De Vriend H & Van Boheemen P (2014). Do it Yourself Biology; een verkenning van ontwikkelingen in Nederland. COGEM onderzoeksproject CGM 2014-03
451. Synbioproject. Synbio map. http://www.synbioproject.org/sbmap (bezocht 29 februari 2016)
452. Kickstarter. Glowing Plants: Natural lighting with no electricity. https://www.kickstarter.com/projects/antonyevans/glowing-plants-natural-lighting-with-no-electricit (bezocht 29 februari 2016)
453. Kickstarter. GlowGene: The Genetic Engineering laboratory. https://www.kickstarter.com/projects/glowgene/glowgene-create-new-lifeforms-by-mixing-up-dna?ref=discovery (bezocht 29 februari 2016)
454. Indiegogo. Amino: Desktop bioengineering for everyone. https://www.indiegogo.com/projects/amino-desktop-bioengineering-for-everyone#/ (bezocht 29 februari 2016)
455. Indiegogo. DIY CRISPRS Kits, learn modern science by doing. https://www.indiegogo.com/projects/diy-crispr-kits-learn-modern-science-by-doing#/ (bezocht 29 februari 2016)
456. Indiegogo. Yovivo! Yogurt. Naturally-inspired synthetic biology meets global health. https://www.indiegogo.com/projects/yovivo-yogurt-naturally-inspired-synthetic-biology-meets-global-health#/ (bezocht 29 februari 2016)
457. Indiegogo. Real vegan cheese! https://www.indiegogo.com/projects/real-vegan-cheese# (bezocht 29 februari 2016)
458. De Waag, 6 juli 2015. Ook amateurwetenschappers mogen nu DNA modificeren. https://www.waag.org/nl/nieuws/ook-amateurwetenschappers-mogen-nu-dna-modificeren (bezocht 1 maart 2016)
459. Woodrow Wilson Institute. Synthetic Biology products and applications inventory. http://www.synbioproject.org/cpi/ (bezocht 29 februari 2016)
460. Dupont. Sorona tapijt. http://www.dupont.com/products-and-services/fabrics-fibers-nonwovens/fibers/brands/dupont-sorona/articles/buy-residential-carpet.html (bezocht 29 februari 2016)

461. Dupont. Sorona kleding. http://www.dupont.com/products-and-services/fabrics-fibers-nonwovens/fibers/brands/dupont-sorona/products/dupont-sorona-for-sustainable-clothing.html (bezocht 29 februari 2016)
462. Choe D (2016). Minimal genome: worthwhile of worthless efforts towards being smaller? Biotechnol. J. 11: 199-211
463. Miller DM & Gulbis JM (2015). Engineering protocells: prospects for self-assembly and nanoscale production-lines.Life (Basel) 5: 1019-1053
464. Connel L & Border P (2015). Regulation of Synthetic Biology. POST-PN-0497, Parliamentary Office of Science and Technology
465. OECD (2014). Emerging Policy Issues in Synthetic Biology, OECD Publishing, Paris
466. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (2015). Synthetic Biology II - Risk assessment methodologies and safety aspects, Opinion
467. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (2015). Synthetic Biology III – Research priorities, Opinion
468. Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2015). Synthetic biology, Montreal,Technical Series No. 82
469. DeLoache WC *et al*. (2015). An enzyme-coupled biosensor enables (S)-reticuline production in yeast from glucose. Nat. Chem. Biol. 11: 465-471
470. Fossati E *et al*. (2015). Synthesis of Morphinan Alkaloids in Saccharomyces cerevisiae. PLoS ONE 10, e0124459
471. Hawkins KM & Smolke CD (2008). Production of benzylisoquinoline alkaloids in Saccharomyces cerevisiae. Nat. Chem. Biol. 4: 564–573
472. Fossati E *et al*. (2014). Reconstitution of a 10-gene pathway for synthesis of the plant alkaloid dihydrosanguinarine in Saccharomyces cerevisiae. Nat. Commun. 5: 3283
473. Thodey K *et al*. (2014). A microbial biomanufacturing platform for natural and semisynthetic opioids. Nat. Chem. Biol. 10, 837–844
474. Beaudoi GAW (2015). Characterization of oxidative enzymes involved in the biosynthesis of benzylisoquinoline alkaloids in opium poppy (Papaver somniferum). PhD thesis, Univ. Calgary; available at http://hdl.handle.net/11023/2115 (bezocht 29 februari 2016)
475. Nature, 18 mei 2015. Drugs: Regulate 'home-brew' opiates. http://www.nature.com/news/drugs-regulate-home-brew-opiates-1.17563 (bezocht 29 februari 2016)
476. Nature, 18 mei 2015. Engineered yeast paves way for home-brew heroin. http://www.nature.com/news/engineered-yeast-paves-way-for-home-brew-heroin-1.17566 (bezocht 29 februari 2016)
477. Stemerding D & van Est R (2013). Geen debat zonder publiek. Het opkomende debat over synthetische biologie ontleed. Den Haag, Rathenau Instituut
478. Rerimassie V & Stemerding D (2012). Politiek over leven. In debat over synthetische biologie. Den Haag, Rathenau Instituut
479. FOE US International Center for Technology Assessment & ETC group (2012). The principles for the oversight of synthetic biology
480. Technologyreview, 9 mei 2012. Why Amyris is focusing on moisturizers, not fuel, for now. https://www.technologyreview.com/s/427890/why-amyris-is-focusing-on-moisturizers-not-fuel-for-now/ (bezocht 29 februari 2016)
481. USDA (2015). An economic impact analysis of the U.S. biobased products industry: A report to the Congress of the United States of America
482. Environmentalleader, 3 september 2014. Häagen-Dazs won't use synthetic vanilla. http://www.environmentalleader.com/2014/09/03/haagen-dazs-wont-use-synthetic-vanilla/ (bezocht 29 februari 2016)
483. ETC Group, 3 juli 2013. Case study: Vanilla & Synthetic Biology
484. Theecologist, 16 juli 2014. Synthetic biology – Ecover must come clean. http://www.theecologist.org/campaigning/2478572/synthetic_biology_ecover_must_come_clean.html (bezocht 29 februari 2016)
485. Friends of the Earthcampaign 2013. No Synbio Vanilla
486. Friend of the Earth, Issue brief. Synthetic biology algal oil: is it 'natural', 'sustainable'or 'necessary'? http://www.foe.org/system/storage/877/a8/b/4913/Issue_brief_-_Algal_oil.pdf
487. Nature Biotechnology editorial (2015). The coming era of human phenotyping. Nat. Biotechnol. 33: 567
488. NRC 4 & 5 juli 2015. Wat Google, Amazon en Apple met je DNA-gegevens willen
489. Zie voor een overzicht van alle acties van de regering: Kamerstuk 27 428 Beleidsnota Biotechnologie, Nr. 308. Brief van de staatssecretaris van EZ
490. European Patent Office, Decision of the Enlarged Board of Appeal, 25 maart 2015. File: 00940724.8 https://register.epo.org/application?documentId=EXBZW10W4599684&number=EP00940724&lng=en&npl=false (bezocht 26 april 2016)
491. European Patent Office, Decision of the Enlarged Board of Appeal, 25 maart 2015. File: 99915886.8 https://register.epo.org/application?documentId=EXBZX31D2974684&number=EP99915886&lng=en&npl=false (bezocht 26 april 2016)
492. Council of the European Union, General Secretariat of the Council, 2 juli 2015 http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10505-2015-INIT/en/pdf (bezocht 26 april 2016)
493. HollandBIO. Openbreken Octrooirichtlijn: 600 biotechbedrijven in de kou. www.hollandbio.nl/themas/IP (bezocht 4 februari 2016)
494. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2016). Brief van minister Schippers aan de Tweede Kamer betreffende de visie op geneesmiddelen: nieuwe geneesmiddelen snel bij de patient tegen aanvaardbare kosten. 29 januari 2016.
495. Ministerie van Economische Zaken (2014). Brief van staatssecretaris Dijksma aan de Tweede Kamer betreffende de stand van zaken uitvoering moties over een uitgebreide veredelingsvrijstelling. 2 oktober
496. Ministerie van Economische Zaken (2015). Brief van staatssecretaris Dijksma aan de Tweede Kamer betreffende toezeggingen naar aanleiding van debat over voedselpatenten van 10 juli jl. 14 juli 2015
497. Octrooicentrum Nederland & COGEM (2014). Biotechnologie: Informatie uit octrooien. Onderzoeksrapport en signalering CGM/2014-07
498. COGEM (2014). Octrooianalyse Nederlandse biotechnologiesector. Signalering CGM/141111-01
499. Besluit van 1 april 2014, houdende regels met betrekking tot het ingeperkt gebruik en de doelbewuste introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen (Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013)
500. COGEM (2015). Rode draden in de ggo-vergunningverlening: De positie van genetische modificatie in een IenM-breed afwegingskader veiligheid. Signalering CGM/151215-02
501. 27 428 Beleidsnota Biotechnologie. Nr. 270 Brief van de staatssecretarissen van Infrastructuur en Milieu en van Economische zaken en de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dd 4 april 2014
502. Artikel 9.2.2.3, tweede lid van de Wet milieubeheer

# BIJLAGEN

## BIJLAGE 1: SAMENSTELLING VAN DE PROJECTCOMMISSIE, SCHRIJFGROEP EN STUURGROEP

De voorliggende Trendanalyse biotechnologie 2016 is opgesteld door een **projectcommissie** bestaande uit:

**Voorzitter**
Dr. F.W.A. Brom, *Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid*[ae]

**Leden**
Prof. dr. C. Dekker, *TU Delft*
Prof. (em.) dr. J.J.M. Dons, *Wageningen-UR*
Dr. L. Henneman, *VU medisch centrum*
Prof. dr. R.C. Hoeben, *Leids Universitair Medisch Centrum*
Prof. (em.) dr. G.J. Mulder, *Universiteit Leiden*
Prof. dr. S. Repping, *Academisch Medisch Centrum*
Prof. dr. F.J. van Schooten, *Universiteit Maastricht*
Prof. dr. P.H. van Tienderen, *Universiteit van Amsterdam*
Prof. (em.) dr. ir. G.H. de Vries, *Universiteit van Amsterdam*

waarnemer: dr. D.W.G. Jung, *ministerie van Infrastructuur en Milieu*

De projectcommissie is bij haar werkzaamheden ondersteund door een **schrijfgroep** van medewerkers van Gezondheidsraad en COGEM:

R. Mampuys MSc, *COGEM*
Dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, *Gezondheidsraad*
Dr. ir. F. van der Wilk, *COGEM*

De drie betrokken organisaties hebben een gezamenlijke **stuurgroep** ingesteld, bestaande uit de voorzitters van de organisaties, onder leiding van de voorzitter van de COGEM. Deze stuurgroep heeft het plan van aanpak vastgesteld, de gezamenlijke projectcommissie in het leven geroepen, de totstandkoming van de trendanalyse procesmatig aangestuurd en de voortgang bewaakt.

**Stuurgroep**
Prof. dr. W.A. van Gool, *Voorzitter Gezondheidsraad*
Prof dr. J.A. Knottnerus, *Voorzitter WRR*
Prof. dr. ing. S. Schaap, *Voorzitter COGEM*

ae Voorzitter op persoonlijke titel. Bij aanvang van de werkzaamheden was de heer Brom nog niet werkzaam bij de WRR.

## BIJLAGE 2: METHODOLOGIE

Biotechnologie is een zeer breed terrein waarin zich tal van ontwikkelingen voordoen. Voor de identificatie en selectie van de trends in deze trendanalyse is de volgende werkwijze gehanteerd.

**1) Identificatie trends.** Trends die mogelijk in de trendanalyse aan de orde moeten komen, zijn geïdentificeerd aan de hand van:

- de expertise van de leden van de projectcommissie die de trendanalyse opstelt,
- bevraging van de leden van de Gezondheidsraad en COGEM,
- recente publicaties van Gezondheidsraad, COGEM en WRR,
- een literatuuroverzicht van ontwikkelingen in de biotechnologie dat wordt bijgehouden door het COGEM-secretariaat,
- een aantal onderzoeksrapporten dat in opdracht van de COGEM is opgesteld als mogelijke input voor de trendanalyse,
- inbreng van stakeholders. In juni 2015 is een groot aantal stakeholders in het werkveld van de biotechnologie benaderd om schriftelijke onderwerpen en trends naar voren te brengen. Reacties zijn ontvangen van:
  *Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)*
  *Forum Biotechnologie & Genetica*
  *HollandBIO*
  *Koninklijke Academie van Wetenschappen (KNAW)*
  *Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)*
  *Nederlandse Vereniging voor Gen- en Celtherapie*
  *Dr J.M. Fentener van Vlissingen- Erasmus Dierexperimenteel Centrum, Erasmus MC*
  *Nefarma*
  *Plantum NL*
  *VSOP*
  *Cells4Therapy*

  De inbreng van de stakeholders is als aparte bijlage opgenomen bij de Trendanalyse met uitzondering van de inbreng van de KNAW. De KNAW kon niet instemmen met de publicatie van haar bijdrage omdat bij de voorbereiding van de bijdrage geen rekening was gehouden met openbaarmaking en deze daarom niet de daarvoor geëigende procedures heeft doorlopen.

**2) Selectie trends.** Bij de selectie van de uiteindelijke trends die in deze trendanalyse biotechnologie aan de orde komen, zijn door de projectcommissie de volgende criteria gehanteerd:

- **Impact van een ontwikkeling** De grootte en de intensiteit (zowel positief als negatief) van de mogelijke effecten op individuen of de samenleving. Hierbij kan gedacht worden aan het aantal betrokkenen, de financiële omvang (voor- of nadelig) van de gevolgen of de ernst en zwaarte van het effect. Dit criterium kan in de volgende formule samengevat worden: Impact = intensiteit x omvang,
- **Maatschappelijke relevantie** Acties van politiek en beleid zijn mogelijk en noodzakelijk. Hierbij zijn Kabinet en de Tweede Kamer de primaire doelgroepen voor de Trendanalyse,
- **Tijdstermijn** De trend moet binnen vijf jaar actueel zijn of om een actie c.q. besluit vragen van politiek of beleid,
- **Realiteitsgehalte** Het onderwerp of de trend moet wetenschappelijk of op andere wijze onderbouwd kunnen worden.

**3) Toetsing van de trendanalyse.** De concepttrendanalyse is ter toetsing voorgelegd aan de Gezondheidsraad (Beraadsgroepen Volksgezondheid en Gezondheidszorg), de COGEM en de WRR. De ontvangen commentaren zijn bij de afwegingen rond het opstellen van de definitieve trendanalyse meegenomen en verwerkt.

# BIJLAGE 3: TERUGBLIK OP TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2007 "KANSEN EN KEUZES' EN TRENDANALYSE 2009 'MONDIAAL MOMENTUM'

Eerdere Trendanalyses biotechnologie verschenen in 2004, 2007 en 2009. De eerste werd opgesteld door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de COGEM. De opdrachten bij de verschillende trendanalyse verschilden. In 2004 was de vraag vooral aandacht te besteden aan de morele dilemma's die voortvloeiden uit biotechnologische ontwikkelingen. In 2007 werd gevraagd om ook expliciet aandacht te besteden aan de kansen die de biotechnologie biedt. In 2009 was op verzoek van de minister van VROM het *Centre for Society and Genomics* (CSG) betrokken bij de totstandkoming van de trendanalyse, teneinde een verdere verdieping van de trendanalyse op het maatschappelijk vlak te bewerkstelligen.

Zoals uit de onderstaande tabellen blijkt, komt een aantal trends die eerder zijn gesignaleerd terug in de huidige trendanalyse. Doordat besluitvorming over deze trends de afgelopen jaren achterwege is gebleven, terwijl de technologische ontwikkelingen – met name in het buitenland - onverminderd doorgang vonden, heeft de problematiek zich verscherpt en is de noodzaak tot besluitvorming urgent geworden.

**Trendanalyse 2007**

| Trend | Wat is er van de trend geworden? |
|---|---|
| *Milieu: Biotechnologie biedt kansen voor het milieu* | Deze trend en ontwikkeling in nog onverminderd van kracht. Gezien de aandacht en lopende acties voor dit onderwerp van politiek en beleid, ziet de projectcommissie geen reden om deze trend opnieuw te agenderen. |
| *Economie: Het potentieel van de Nederlandse biotechnologie-sector wordt onvoldoende benut* | Uit een economische analyse uitgevoerd over de periode 2010 -2014 blijkt dat de positie van de Nederlandse biotechnologie¬sector grotendeels vergelijkbaar is met die van 2007. In 2015 hebben zich een aantal ontwikkelingen voorgedaan die erop lijken te wijzen dat de economische positie van de Nederlandse biotechsector zich positief ontwikkeld. |
| *Vaccins: Vaccins en de opmars van infectieziekten* | De voorziene opmars van, vaak (sub)tropische, infectieziekten ('emerging en re-emerging diseases') bij mens en dier (inclusief zoönosen) heeft doorgezet. Behandeling van deze ziekten is vaak slechts beperkt mogelijk. Ook antibiotica-resistentie bij ziekteverwekkende bacteriën blijft in opmars.<br>De conclusie uit 2007 dat vaccins nodig zijn om verdere verspreiding tegen te gaan en mens en dier te beschermen, blijft onverminderd van kracht. |
| *Wetgeving: Technologische ontwikkelingen in de planten-biotechnologie vragen om herbezinning van de kaders van wet- en regelgeving* | De aandachtspunten uit 2007 zijn nog steeds actueel en op scherp gezet met CRISPR-Cas9. Ook heeft de problematiek zich verbreed en treft niet alleen meer de agro-sector maar ook de medische sector.<br>In de trendanalyse 2016 komt deze problematiek bij meerdere trends aan de orde. |
| *Voeding: De komende jaren neemt het aantal genetisch gemodificeerde voedingsproducten in de winkelschappen toe* | Er heeft zich geen toename van gg-voedselproducten in de EU of NL voorgedaan. Het aantal producten in de winkelschappen is eerder gedaald. Dit ondanks een aanzienlijk prijsverschil tussen genetische gemodificeerde en conventionele commodities. Dit heeft de volgende redenen:<br>• Genetische modificatie blijft beperkt tot de bulkproducten maïs, soja, koolzaad en katoen. Dit zijn producten die grotendeels alleen in verwerkte vorm in voedingsproducten voorkomen,<br>• Europa is zelfvoorzienend voor maïs,<br>• Grote hoeveelheden gg-soja worden geïmporteerd als veevoeder,<br>• Bedrijven zijn vanwege de maatschappelijke weerstand tegen ggo's bang voor omzetverlies,<br>• Grondstoffen maken een relatief klein deel uit van de totale kosten van een product,<br>• Gg-producten blijven daarom beperkt tot de goedkope margarines, slasauzen en mayonaise. |

| | |
|---|---|
| *Dieren: Producten van genetisch gemodificeerde dieren komen in de apotheek* | Op dit moment is niet bekend of zich een verdere groei heeft zal voordoen in door gg-dieren geproduceerde geneesmiddelen. Er is een beperkt aantal producten op de (Europese) markt toegelaten. Ander productiewijzen (celsystemen) lijken de overhand te hebben. |
| *Diagnostiek: Sterke toename van de mogelijkheden voor genetische diagnostiek bij achterblijvende behandelingsmogelijkheden* | De gesignaleerde kloof tussen de mogelijkheden voor diagnostiek en beschikbare behandelmethoden blijft een belangrijk aandachtpunt. Ook de beschikbaarheid van 'zelftesten' via internet is een feit. |
| *Etniciteit: Etniciteit een factor bij wetenschappelijk onderzoek, genetische diagnostiek en genetisch bevolkingsonderzoek* | Dit onderwerp is opgepakt door de minister van VWS en de beroepsgroep. |

## Trendanalyse 2009

| **Trend** | **Wat is er van de trend geworden?** |
|---|---|
| **1 Op zoek naar betekenis menselijk genoom** | |
| *X-omics en $1000 genoom* | Deze trend komt terug in de trendanalyse 2016. NGS is een feit in de Nederlandse klinisch genetische labs – vooralsnog genenpanels en *whole exome sequencing* voor diagnostiek, *whole genome sequencing* steeds meer binnen handbereik, eerste schreden op weg naar NGS in screening (NIPT) in Nederland. Internationaal ook al ontwikkelingen in de richting van WGS in screening.<br>Dilemma's en aanbevelingen nog steeds actueel en nog urgenter.<br>• Privacy – consent<br>• Recht op weten – niet weten<br>• Kennisontwikkeling<br>• Informatievoorziening |
| *Biobanken* | De ontwikkeling van biobanken gaat onverminderd voort. BBMRI is sinds de vorige trendanalyse opgezet en uitgegroeid tot een Europees netwerk van biobanken. Ook Nederland is lid via BBMRI-NL. (www.bbmri.nl)<br>Er is grote behoefte aan datasharing m.b.t. genoomanalyses en updaten van sequenties in databanken voor interpretatie NGS resultaten.[af]<br>Dilemma's en aanbevelingen nog steeds actueel en nog meer urgent. |
| **2 Mogelijke toepassingen medische biotechnologie in de zorg** | |
| *Personalised medicine* | Deze trend komt terug in de trendanalyse 2016. Deze ontwikkeling gaat door en raakt steeds meer geïntegreerd in de geneeskunde. De genoemde aandachtspunten ten aanzien van markttoelating en vergoedingen blijven onverkort van toepassing. |
| *Stamcellen* | De publieke aandacht en hype over induceerbare stamcellen (iPS) is geluwd. Stamcellen lijken de eerste overspannen verwachtingen niet waar te maken, maar onderzoek naar stamcellen heeft veel andere ontwikkelingen mogelijk gemaakt, waaronder bio-printing. |
| *Gentherapie* | Deze trend komt terug in de trendanalyse 2016. Gentherapie begint nu echt vruchten af te werpen, maar verouderde regelgeving belemmert benutting van de kansen die gentherapie biedt voor patiënten en bedrijfsleven. |
| **3 Industriële biotechnologie: op weg naar een biobased economy** | |
| | De omschakeling naar een biobased economy verloopt traag maar gestadig. Veel van de aandachtspunten zijn nog actueel. De ontwikkelingen zijn in de ogen van de projectcommissie niet dusdanig dat het een prioritaire trend is in de trendanalyse 2016. |
| **4 Plantenbiotechnologie: de kloof tussen de EU en de rest van de wereld** | |
| *Stijgende prijzen* | Het prijsverschil tussen ggo en niet-ggo is gestegen, en het voorspelde afnemende belang van de EU als afzetmarkt is bewaarheid geworden. Dit blijkt onder meer uit het feit dat dat Zuid-Amerikaanse landen hun teelttoelatingen voor gg-gewassen niet meer afstemmen op Europese importvergunningen. |

af 27 428 Beleidsnota Biotechnologie nr. 114. (2008). Brief van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

| | |
|---|---|
| *Tekortschietende regelgeving* | Deze trend komt terug in de trendanalyse 2016. De EU-regelgeving loopt sterk achter op de technologische ontwikkelingen. In de afgelopen jaren is er geen beweging op dit vlak geweest. Naar verluidt komt de Europese Commissie eind dit jaar met een standpunt over de 'nieuwe technieken'. |
| *Monopolisering* | Het aantal veredelingsbedrijven neemt verder af. Vooralsnog heeft dit niet geleid tot een verminderd aanbod van kweek- en zaaigoed. |
| *Octrooirecht* | De problematiek rond de bescherming van intellectueel eigendom door octrooien versus het kwekersrecht in de plantenveredeling staat volop in de aandacht van de Nederlandse politiek. |
| **5 Biotechnologie bij dieren: de opmars van de klonen** | |
| | In Nederland is ervoor gekozen om klonen te verbieden, maar producten en nakomelingen kunnen geïmporteerd worden. Het klonen van sportpaarden vindt dan ook plaats buiten Nederland, terwijl nakomelingen van deze klonen in Nederland aanwezig zijn.<br>Verschillende onderzoeksgroepen (buiten Nederland) houden zich nog steeds bezig met het klonen van uitgestorven dieren (bijvoorbeeld de *passenger pigeon* en de mammoet) |